essex pharma

PegIntron®
Peginterferon alfa-2b
Rebetol®
Ribavirin

SUPPORT

Qualitätssicherung in der HCV-Therapie bei substituierten Patienten

Benutzerhandbuch

subutex®

CompWare® Medical
Robert-Bunsen-Straße 4
64579 Gernsheim
www.compwaremedical.de
http://www.QSForum.de

Inhaltsverzeichnis

1. Das Programm SUPPORT ... 1
- Was ist SUPPORT? ... 1
- Der Behandlungsablauf ... 3
- Wichtige Adressen ... 4

2. Installation und Einstellungen ... 7
- Installation und Einrichtung von SUPPORT ... 7
- Patientendaten importieren ... 10
- Benutzerverwaltung ... 12
- Programmeinstellungen ... 13

3. Programmstart und Bedienung ... 15
- SUPPORT starten ... 15
- Einen Patienten auswählen ... 16
- Das Anwendungsfenster von SUPPORT ... 18
- Die Menüleiste ... 21
- SUPPORT beenden ... 21

4. Patientendaten anlegen (Patient neu) ... 23
- Die Patientenerfassung im Überblick ... 23

Patientendaten und Befunde eingeben ... 25
- Stammdaten ... 25
- Demographie ... 27
- Impfstatus ... 28
- HCV Status - Koinfektion - Substitution ... 29
- Psychiatrischer Status ... 30
- Quality of Life ... 32
- Suchtmedizinischer Status - Substanzgebrauch (EuropASI) ... 33
- Suchtmedizinischer Status - Zusatzdaten ... 34
- Somatischer Status ... 35
- Somatische Komorbidität ... 36
- Histologie ... 37
- Sonographie ... 38

Therapieentscheidung ... 39
- Ein-/Ausschlusskriterien ... 39
- Indikation Ja/Nein ... 40
- Therapie ... 42

5. Therapiemonitoring ... 43
- Behandlungsstatus ... 44
- Begleitmedikation ... 45
- Laborwerte ... 46
- Unerwünschte Ereignisse ... 47
- Psychiatrischer Status ... 48
- Quality of Life ... 49
- Die Behandlungswochen im Überblick ... 50

6. Behandlungsabschluss ... 59
- Therapieende ... 59
- Nachbeobachtung und Follow Up ... 60
- Datenübertragung zur wissenschaftlichen Auswertung ... 62

7. Aufgabenübersicht (To Do) ... 63

Anhänge ... 65
- Beurteilung und Meldung von unerwünschten Ereignissen, Meldebögen, Fachinformationen ... 65

Index ... I-1

1. Das Programm SUPPORT

Was ist SUPPORT?

Die Bezeichnung SUPPORT steht für den Titel der Anwendungsbeobachtung "Dokumentation der Qualitätssicherung der HCV-Therapie bei **su**bstituierten **P**atienten mit **P**egIntr**o**n® und **R**ebe**t**ol®".

Das SUPPORT-Projekt umfasst:

- Qualitätssicherung und Dokumentation in der HCV-Therapie mit PegIntron® und Rebetol® bei substituierten Patienten
- die softwareseitige Unterstützung der Dokumentation und des Therapieablaufs durch das Programm SUPPORT
- die wissenschaftliche Auswertung der Ergebnisse der Anwendungsbeobachtung

Die Hintergründe

In Deutschland sind geschätzt bis zu 800.000 Personen chronisch mit dem Hepatitis-C-Virus (HCV) infiziert, von denen weniger als 25% bisher diagnostiziert sind und weniger als 10% antiviral therapiert wurden. Die jährliche Inzidenz beträgt etwa 5.000 Fälle mit einer Dunkelziffer von über 90%.

Suchtpatienten bilden die Risikogruppe, die die höchste HCV-Prävalenz aufweist und die zukünftige Inzidenz der HCV-Infektion entscheidend bestimmt.

Nachdem lange Zeit sowohl ein aktiver Drogenkonsum als auch eine Substitutionstherapie bei Drogenabhängigen als Kontraindikation für eine antivirale HCV-Therapie galten, wird von den Fachgesellschaften (DGS, DGVS, NIH consensus guidelines) die Situation heute zunehmend differenzierter gesehen. Um die Compliance bei Suchtpatienten zu verbessern und ihre psychosoziale Situation zu stabilisieren, wird eine intensive Betreuung in Form von täglichen oder mehrmals wöchentlichen Arztbesuchen ebenso empfohlen wie eine detaillierte Dokumentation des Therapieverlaufs und der Ergebnisse.

Eine wissenschaftliche Begleitung der Therapie bei HCV-infizierten Personen mit Substitution soll die Datenlage zur Epidemiologie aktualisieren und die grundsätzliche Versorgungsqualität der betroffenen Patienten verbessern.

Die Strategie

Gerade Patienten im Substitutionssetting, von denen etwa 60%[1] HCV-infiziert sind, bieten sich wegen der engmaschigen ärztlichen Kontrollen (auch der Beigebrauchsfreiheit), sowie den begleitenden psychosozialen Hilfestellungen für eine antivirale HCV-Therapie besonders an. Bei Patienten mit noch aktuellem Drogenkonsum gibt es bisher nur wenige Erfahrungen für eine offensive Therapiestrategie.

Im Rahmen des SUPPORT-Projekts wird eine Rekrutierung von 600 Patienten in etwa 100 Zentren avisiert. Angestrebt wird eine differenzierte Erfassung und Auswertung

- psychiatrischer Komorbiditäten
- spezifischer suchtmedizinischer Faktoren (z. B. Substitut)
- hepatologisch-infektiologischer Daten vor und während einer antiviralen Therapie sowie deren Einfluß auf Tolerabilität, Sicherheit, Compliance, Therapieadhärenz und insbesondere Effizienz der Behandlung
- der psychosozialen Charakterisierung dieser Patientenpopulation

Neben der epidemiologischen Beschreibung sind Daten zur Therapiepraxis von entscheidender Bedeutung.

Ziele und Rahmendaten des SUPPORT-Projekts

- Die Ermittlung von validen Daten zur Sicherheit und Durchführbarkeit der Hepatitis C-Therapie bei Substitutionspatienten unter routinemäßigen Bedingungen in der suchtmedizinischen Praxis.
- Außerdem soll untersucht werden, ob der Einsatz von Buprenorphin im Vergleich mit anderen Medikamenten zur Drogensubstitution die Durchführbarkeit und Sicherheit der HCV-Therapie mit Peginterferon alfa 2b und Ribavirin verbessern kann.
- Dafür erhalten die Patienten für mindestens 12 Wochen Peginterferon alfa 2b (1,5 mcg/kg/Woche) und Ribavirin (>10,6 mg/kg/Tag), sowie das von ihrem Arzt verordnete Substitutionspräparat (Buprenorphin, Methadon oder andere).
- Es werden nur Patienten in das Projekt eingeschlossen, die sich zuvor keiner HCV-Kombinations-therapie unterzogen haben oder nach vorheriger Monotherapie mit Interferon einen Relapse erlitten haben.

SUPPORT als koordiniertes Projekt kann durch die Datengenerierung die Beschreibung der Situation der HCV-Patienten mit Substitution verbessern. Es soll dazu beitragen, die Therapiestrategien bei dieser Patientengruppe nach aktuellen Leitlinien auszurichten und damit die Qualität der Behandlung der Hepatitis C bei diesem Patientenklientel steigern.

Literaturquellen:

Gesamter Inhalt des Abschnitts "Was ist SUPPORT?" basiert auf:
M .R. Kraus (1), J. Brack (2), S. Rossol (3)
(1) Medizinische Klinik und Poliklinik II, Universität Würzburg
(2) Klinikum Nord/Klinik für Abhängigkeitserkrankungen Hamburg
(3) Klinikum Rüsselsheim, Publikation zum:
Interdisziplinärer Kongress für Suchtmedizin in München 30.6. - 2.7.2005

[1] Drogen- und Suchtbericht der Bundesregierung, April 2004, S.88

Der Behandlungsablauf

Patientenaufnahme/-pflege

Stammdaten
Demographie
Impfstatus
HCV-Status - Koinfektion - Substitution
Psychiatrischer Status
Quality of Life
Suchtmedizinischer Status - Substanzgebrauch (EuropASI)
Suchtmedizinischer Status - Zusatzdaten
Somatischer Status
Somatische Komorbidität
Histologie
Sonographie
Ein-/Ausschlusskriterien
Indikation Ja/Nein
Therapie

Therapiemonitoring

Für den Genotyp 1 und 4

Behandlungswoche 0
Behandlungswoche 2
Behandlungswoche 4
Behandlungswoche 6
Behandlungswoche 8
Behandlungswoche 12
Behandlungswoche 16
Behandlungswoche 20
Behandlungswoche 24
Behandlungswoche 32
Behandlungswoche 36
Behandlungswoche 40
Behandlungswoche 48 (Therapieende)
Behandlungswoche 72 (Nachbeobachtung)

Für den Genotyp 2 und 3

Behandlungswoche 0
Behandlungswoche 2
Behandlungswoche 4
Behandlungswoche 6
Behandlungswoche 8
Behandlungswoche 12
Behandlungswoche 16
Behandlungswoche 20
Behandlungswoche 24 (Therapieende)
Behandlungswoche 48 (Nachbeobachtung)

Im Verlauf des Therapiemonitoring werden jeweils der *Behandlungsstatus*, die *Begleitmedikation*, die *Laborwerte* und *Unerwünschte Ereignisse* dokumentiert.
Bei den fett markierten Behandlungswochen werden zusätzliche Auswertungen und Befunde zum *Psychiatrischen Status* und *Quality of Life* dokumentiert.

Behandlungsabschluss

Therapieende
Nachbeobachtung/Follow Up
Datenübertragung zur wissenschaftlichen Auswertung

Wichtige Adressen

Fragen zur Software

CompWare Medical GmbH
SUPPORT Service
Robert-Bunsen-Str. 4

D-64579 Gernsheim

Telefon:	**+49 (0) 6258 / 9492 - 60**
Fax:	**+49 (0) 6258 / 9492-21**
E-Mail:	**support@compwaremedical.de**

Projektleitung SUPPORT (*essex pharma* GmbH)

Medical Field Manager Drug Addiction	**Kirsten Eisele** Handy: +49 (0) 172-859 6429 E-Mail: **kirsten.eisele@essex.de**

Erreichbarkeit der Abteilung Arzneimittelsicherheit der *essex pharma*

Hotlinenummern der Abteilung Arzneimittelsicherheit:

Telefon:	**0800 – 6 27 31 395** bzw. 089 – 6 27 31 - 395
Fax:	**0800 – 6 27 31 380** bzw. 089 – 6 27 31 – 380
Medical Director (stv. Medizinischer Stufenplanbeauftragter)	Dr. med. Steven Hildemann Tel: 089 – 6 27 31 – 350 Fax: 089 – 6 27 31 – 352
Abteilungsleiter Arzneimittelsicherheit (Medizinischer Stufenplanbeauftragter)	Dr. med. vet. Katja Boxhammer Tel: 089 – 6 27 31 – 375 Fax: 089 – 6 27 31 – 380

Erreichbarkeit des Complaint Managers

E-Mail: qualitaetsreklamationen@essex.de

Postadresse:
essex *pharma* GmbH
Reklamationsabteilung
Thomas-Dehler-Str. 27
81737 München

Complaint Manager:
Dr. Renate Buhrdorf
Tel: 0800 – 66 06 700 bzw. 089 – 62731– 370
Fax: 089 – 62731 – 473
E-Mail: renate.buhrdorf@essex.de

Herstellungs- und Kontrollleiter / pharmazeut. Stufenplanbeauftragter:

Dr. Reiner Hirschberger
Tel: 089 – 62731 - 372
Fax: 089 – 62731 - 473
E-Mail: reiner.hirschberger@essex.de

Servicenummer zur Entgegennahme von UE-Berichten/Qualitätsreklamationen außerhalb der Dienstzeiten:

Tel.: 0911 - 5192598

2. Installation und Einstellungen

In diesem Abschnitt finden Sie Informationen zur Installation und zur Einrichtung der Software SUPPORT sowie zum Datenaustausch mit anderen Programmen.

Sollten Sie Probleme beim Installieren und Einrichten von SUPPORT haben oder sollten Fehlermeldungen bei der Installation oder dem Betrieb von SUPPORT auftreten, wenden Sie sich direkt an den CompWare Medical SUPPORT Service.

Die Service-Hotline ist erreichbar an Wochentagen zwischen 8:00 und 17:00 Uhr unter der Tel. Nr. 06258 / 9492 - 60. Sie können sich auch per Mail an den CompWare Medical Service wenden (support@compwaremedical.de). Die Mail wird in den Geschäftszeiten direkt in Bearbeitung genommen.

Installation und Einrichtung von SUPPORT

Systemvoraussetzungen

Geeignete Betriebssysteme: Windows 98, Windows 2000, Windows XP
Bildschirmauflösung: mindestens 1024 x 768 Pixel
Stellen Sie vor Beginn der Installation sicher, dass Sie die vollen Zugriffsrechte (Administratorenrechte) auf dem Rechner besitzen.

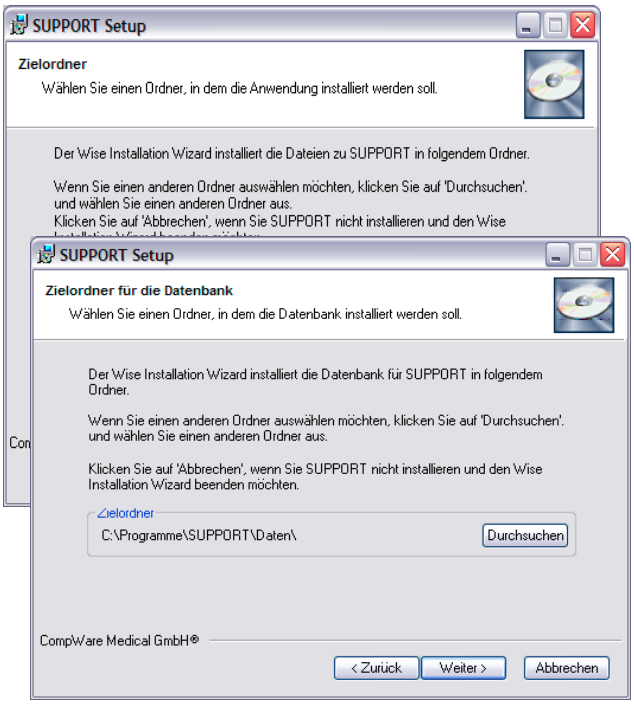
Der Installationsvorgang

- Legen Sie die CD in das Laufwerk ein. Der Installationsvorgang wird automatisch gestartet.
  - Sollte der Installationsvorgang nicht automatisch starten, öffnen Sie zunächst den Ordner *Arbeitsplatz* (durch Doppelklick auf das *Arbeitsplatz*-Symbol auf dem Desktop oder über das Startmenü mit START - ARBEITSPLATZ).
  - Klicken Sie doppelt auf das Laufwerk, in dem sich die Installations-CD befindet.
  - Klicken Sie doppelt auf die Datei SETUP.EXE, um die Installation zu starten.

SUPPORT Setup
Willkommen beim Installation Wizard für SUPPORT
Beenden Sie zunächst alle Windows-Programme, bevor Sie dieses Installationsprogramm ausführen.
Klicken Sie auf 'Abbrechen', um das Installationsprogramm zu verlassen, und beenden Sie dann alle anderen laufenden Anwendungen. Klicken Sie auf 'Weiter', um die Installation fortzusetzen.
WARNUNG: Diese Anwendung ist durch Urheberrecht und internationale Vereinbarungen geschützt.
Unberechtigte Reproduktion oder nicht autorisierter Vertrieb dieser Anwendung wird gerichtlich verfolgt und kann zu erheblichen Strafen führen und Schadenersatzforderungen zur Folge haben.
Klicken Sie auf 'Weiter', um die Installation zu starten.
Abbrechen
Weiter >

- Bestätigen Sie zunächst die Rückfrage, ob SUPPORT installiert werden soll, mit *Ja*.
- Klicken Sie im ersten Fenster des Installationsvorgangs auf *Weiter*.

- Bestimmen Sie in den folgenden Fenstern den Zielordner für das Programm SUPPORT und den Zielordner für die Datenbank. In der Regel können Sie die vorgeschlagenen Zielordner übernehmen. Klicken Sie hierzu jeweils auf *Weiter*.
- Klicken Sie im letzten Fenster des Installationsvorgangs auf *Fertigstellen*, um die Installation abzuschließen.

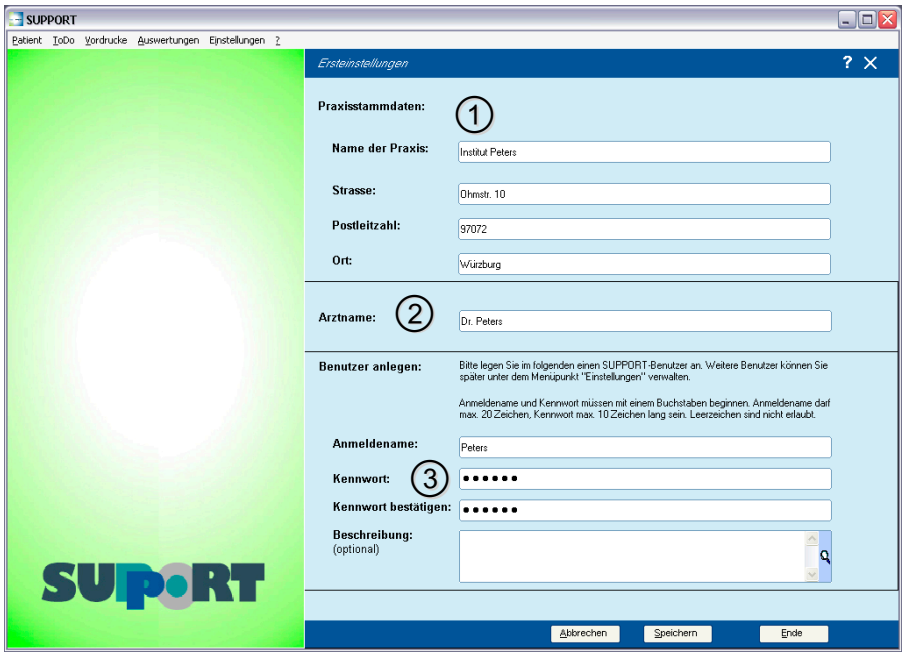

SUPPORT Setup
Zielordner
Wählen Sie einen Ordner, in dem die Anwendung installiert werden soll.
Der Wise Installation Wizard installiert die Dateien zu SUPPORT in folgendem Ordner.
Wenn Sie einen anderen Ordner auswählen möchten, klicken Sie auf 'Durchsuchen'.
und wählen Sie einen anderen Ordner aus.
Klicken Sie auf 'Abbrechen', wenn Sie SUPPORT nicht installieren und den Wise
SUPPORT Setup
Zielordner für die Datenbank
Wählen Sie einen Ordner, in dem die Datenbank installiert werden soll.
Der Wise Installation Wizard installiert die Datenbank für SUPPORT in folgendem Ordner.
Wenn Sie einen anderen Ordner auswählen möchten, klicken Sie auf 'Durchsuchen'.
und wählen Sie einen anderen Ordner aus.
Klicken Sie auf 'Abbrechen', wenn Sie SUPPORT nicht installieren und den Wise Installation Wizard beenden möchten.
Zielordner
C:\Programme\SUPPORT\Daten\
Durchsuchen
CompWare Medical GmbH®
< Zurück
Weiter >
Abbrechen

Die Ersteinrichtung von SUPPORT

Nach dem ersten Start des Programms werden zunächst einige grundlegende Einstellungen vorgenommen. Diese umfassen

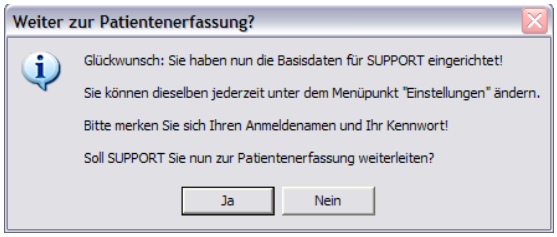
1. Die Eingabe des Praxisnamens
2. Die Eingabe des Arztnamens
3. Die Anlage des ersten Benutzers und Kennworts
4. Das Anlegen des ersten Patienten

- Starten Sie SUPPORT mit einem Doppelklick auf das Symbol auf dem Desktop.
- Bestätigen Sie zunächst das Willkommens-Fenster mit OK.
- Geben Sie den Namen der Praxis ein ①.
- Legen Sie den Arztnamen fest ②.
- Legen Sie einen Benutzer an und vergeben Sie ein *Kennwort* ③.
- Speichern Sie Ihre Eingaben mit der Schaltfläche *Speichern*.



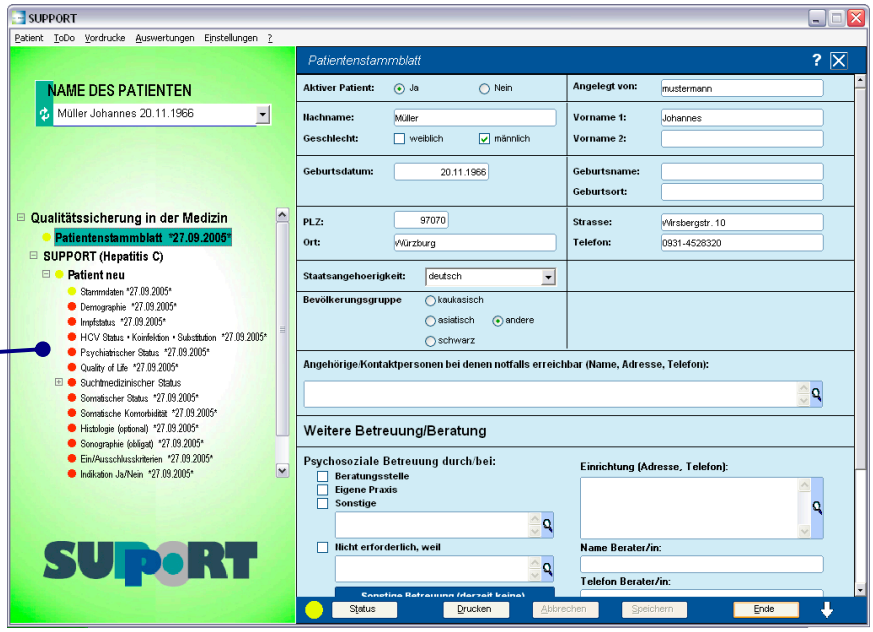
Hinweis
Die vorgenommenen Einstellungen können Sie über das Menü EINSTELLUNGEN auch nachträglich noch verändern.

Nach Eingabe der Grundeinstellungen erhalten Sie eine Abfrage zur Patientenerfassung. Bei Klick auf *Ja* wird ein leeres Formular zur Erfassung des ersten Patienten angezeigt.


Weiter zur Patientenerfassung?
Glückwunsch: Sie haben nun die Basisdaten für SUPPORT eingerichtet!
Sie können dieselben jederzeit unter dem Menüpunkt "Einstellungen" ändern.
Bitte merken Sie sich Ihren Anmeldenamen und Ihr Kennwort!
Soll SUPPORT Sie nun zur Patientenerfassung weiterleiten?
Ja
Nein

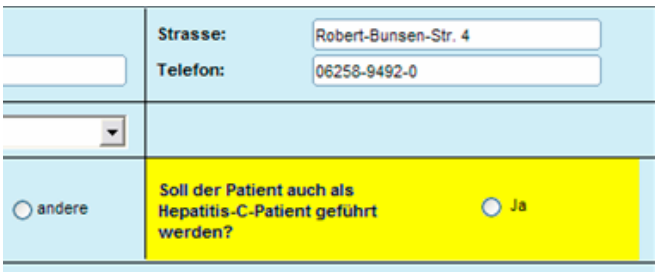
- Geben Sie die Daten des Patienten im Stammblatt ein.
- Klicken Sie auf die Schaltfläche *Speichern*.

- Nach dem Speichern der Patienten-Stammdaten wird der Strukturbaum mit den weiteren Formularen zur Erfassung und Indikationserstellung aufgebaut.
- Weitere Patienten erfassen Sie über den Menübefehl PATIENT - NEU.



Wenn Sie sowohl MeDoSys als auch SUPPORT verwenden

Die MeDoSys-Patienten stehen automatisch in der Patientenliste zur Verfügung. Nach der Auswahl eines Patienten aktivieren Sie den Patienten in SUPPORT über das gelb hinterlegte Feld.



Sie möchten die Patienten-Stammdaten aus einer Praxissoftware übernehmen?

Sie können Patientendaten aus anderen Anwendungen über die so genannte GDT-Schnittstelle in SUPPORT importieren. Hierzu müssen Sie sowohl die Praxissoftware als auch SUPPORT entsprechend einrichten. In SUPPORT nehmen Sie die Einstellungen über den Menübefehl EINSTELLUNGEN – GDT vor. Ausführliche Informationen finden Sie im folgenden Abschnitt *Patientendaten importieren*.

Patientendaten importieren

Sie haben in SUPPORT über die so genannte GDT-Verwaltung (GDT = **G**eräte **D**aten **T**räger) die Möglichkeit, Patienten-Stammdaten aus anderen Anwendungen zu importieren.

Die Datenübertragung erfolgt über Dateien, die in einem bestimmten Ordner abgelegt werden. Für die Datenübertragung müssen die Anwendungen einander "bekannt gemacht" werden und ein zentraler Ordner definiert werden, auf dem die Stammdaten bereitgestellt werden.

Schnittstellen zur Übergabe einrichten

Einstellungen in der Praxissoftware

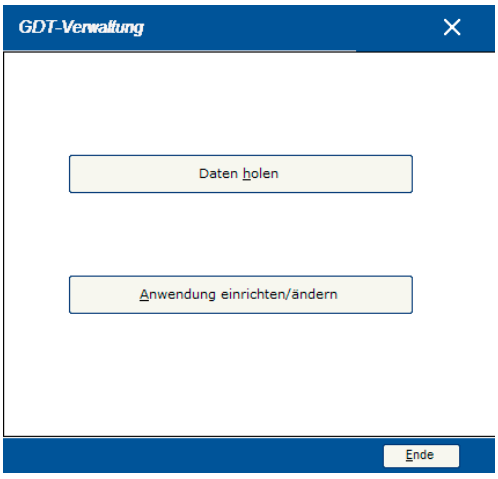
Richten Sie die GDT-Schnittstelle der Praxissoftware ein, die die Patientendaten an SUPPORT übergeben soll. Die notwendigen Schritte zur Einrichtung des GDT-Datentransfers finden Sie im Handbuch der Praxissoftware. Folgende Einstellungen und Schritte müssen hierbei **in der Praxissoftware** vorgenommen werden:

- Geben Sie die Kurzbezeichnung **SUPP** für die Anwendung SUPPORT ein.
- Legen Sie den Ordner fest, an den die Praxissoftware die Patientendaten übermittelt.
- Übermitteln (exportieren) Sie die erforderlichen Patientendaten an den Zielordner.

Einstellungen in SUPPORT

Im Programm SUPPORT nehmen Sie folgende Einstellungen vor:

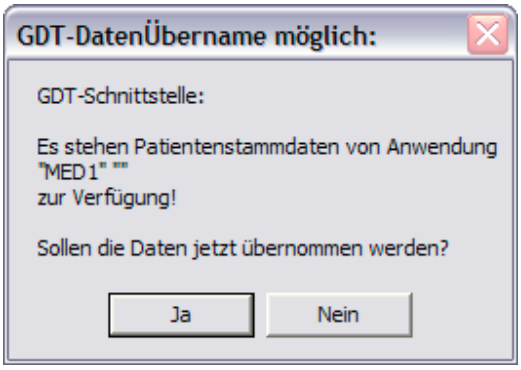
- Rufen Sie den Menübefehl EINSTELLUNGEN - GDT auf.
- Klicken Sie im Fenster *GDT-Verwaltung* auf *Anwendung einrichten/ändern*.
- Geben Sie im folgenden Fenster die Kurzbezeichnung für die Praxissoftware ein (4 Zeichen).
- Klicken Sie auf *Pfad wählen/ändern* und wählen Sie in der Ordnerstruktur den oben festgelegten Ordner, in dem die Praxissoftware die Patientendaten ablegt.
- Klicken Sie auf *Übernehmen* bzw. *Ende.*



Patientendaten in SUPPORT importieren

Automatische Übernahme der Daten

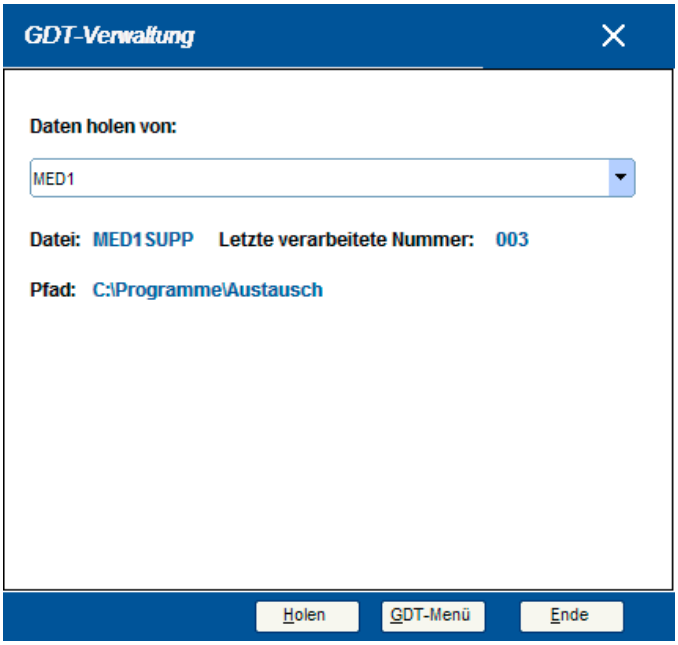
Nach der Einrichtung der Schnittstelle prüft das Programm SUPPORT automatisch in Intervallen von ca. fünf Minuten, ob Daten zum Import bereitliegen. Liegen Daten vor, erhalten Sie ein entsprechendes Informationsfenster.



Manuelle Übernahme der Daten

- Rufen Sie den Menübefehl EINSTELLUNGEN - GDT auf.
- Klicken Sie im Fenster *GDT-Verwaltung* auf *Daten holen*.
- Stellen Sie im Listenfeld *Daten holen von* die Praxissoftware ein.
- Klicken Sie auf *Holen*.

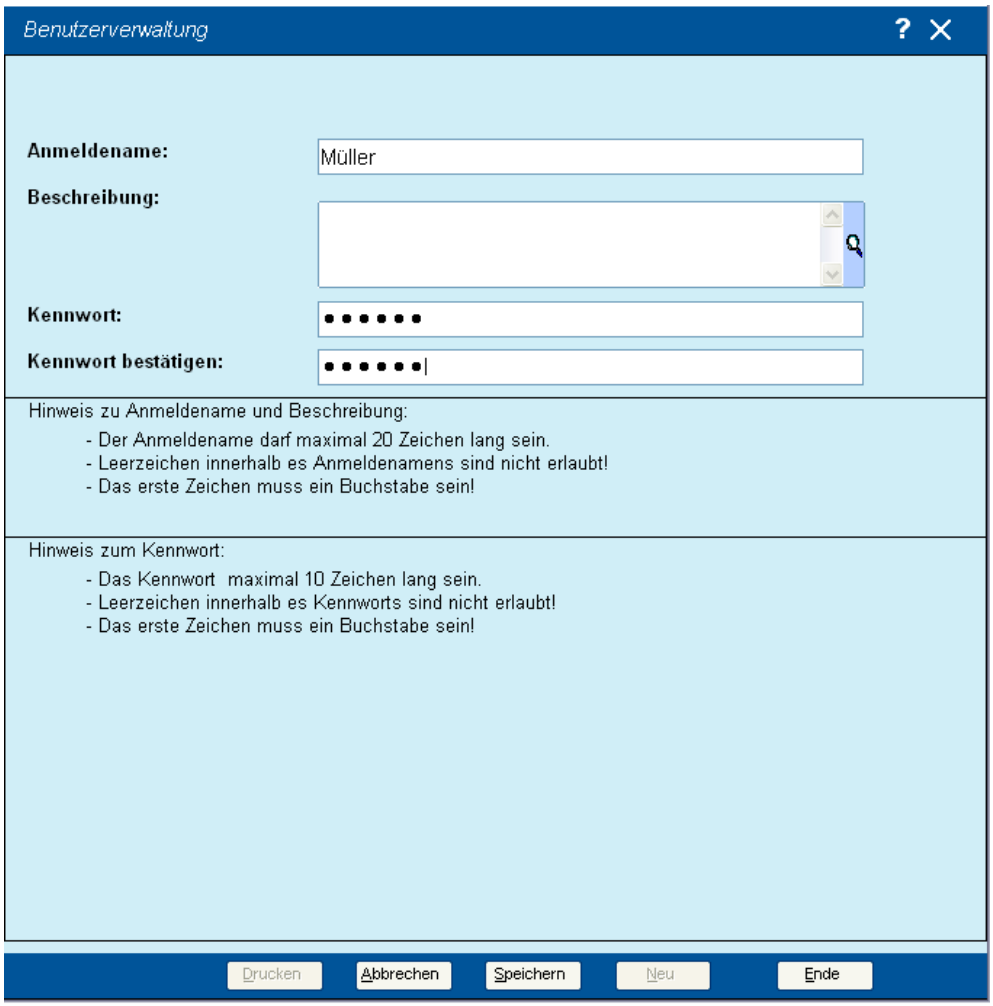
Die Stammdaten des Patienten werden geladen und direkt zur weiteren Bearbeitung angezeigt.



Benutzerverwaltung

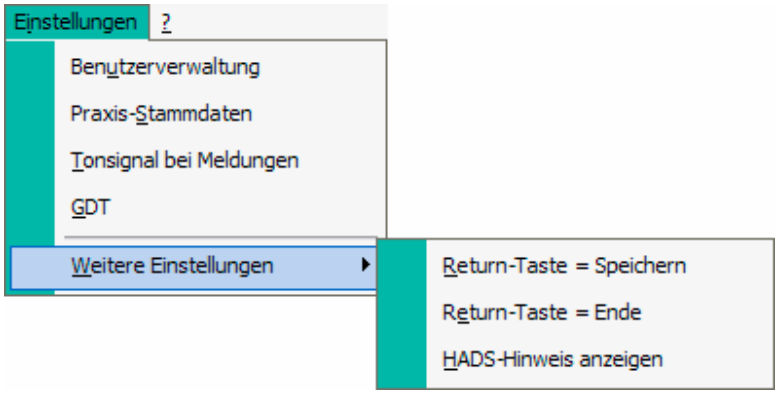
Bei der Ersteinrichtung des Programms SUPPORT wurden ein Benutzer und ein Kennwort angelegt. Sie können jederzeit weitere Benutzer anlegen:

- Rufen Sie den Menübefehl EINSTELLUNGEN - BENUTZERVERWALTUNG auf.
- Klicken Sie auf die Schaltfläche *Neu* in der unteren Schaltflächenleiste.
- Geben Sie den *Anmeldenamen*, bei Bedarf eine *Beschreibung* und das *Kennwort* für diesen Benutzer ein. Beachten Sie, dass beim Kennwort (im Gegensatz zum Anmeldenamen) auf exakte Übereinstimmung der Groß- und Kleinschreibung beim Anmeldevorgang (Login) geprüft wird.
- Klicken Sie nach der Eingabe der Kennwortbestätigung auf *Speichern*.



Programmeinstellungen

Über das Menü EINSTELLUNGEN haben Sie verschiedene Möglichkeiten, das Verhalten von SUPPORT zu steuern.



Menü EINSTELLUNGEN	
Benutzerverwaltung	Über diesen Menübefehl verwalten Sie die Benutzer und Kennwörter für SUPPORT. Weitere Informationen finden Sie unter *Benutzerverwaltung*.
Praxis-Stammdaten	Über diesen Menübefehl können Sie die Praxis-Stammdaten verändern (vgl. auch *die Ersteinrichtung von SUPPORT*)
Tonsignal bei Meldungen	Standardmäßig ertönt ein Tonsignal bei Meldungen von SUPPORT. Durch Anklicken des Menübefehls schalten Sie diese Funktion aus bzw. ein.
GDT	Über diesen Menübefehl rufen Sie die GDT-Verwaltung auf. Mit Hilfe der GDT-Schnittstelle können Sie Patienten-Stammdaten aus anderen Anwendungen importieren. Weitere Informationen hierzu finden Sie unter *Patientendaten importieren*.
Weitere Einstellungen	Nach Anklicken dieses Menübefehls öffnet sich ein Untermenü mit folgenden Möglichkeiten: *Return-Taste = Speichern* bewirkt, dass die *Return-Taste* bei der Formularbearbeitung dieselbe Funktion hat wie die Schaltfläche *Speichern*. *Return-Taste = Ende* bewirkt, dass die *Return-Taste* bei der Formularbearbeitung dieselbe Funktion hat wie die Schaltfläche *Ende*. *HADS-Hinweis anzeigen* bewirkt, dass der HADS-Hinweis (Auswertung der Eingaben im Formular *Psychiatrischer Status*) angezeigt wird. Da die Auswertung nur für den Arzt bzw. das Praxispersonal bestimmt ist, kann es in bestimmten Fällen ratsam sein, diese Funktion zu deaktivieren.

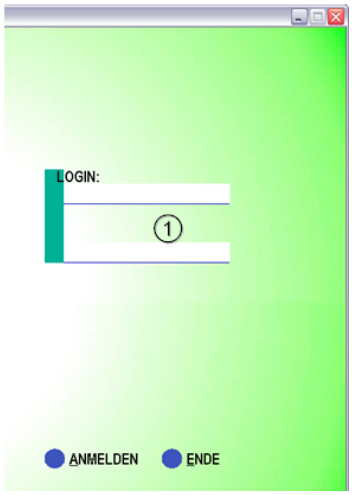
3. Programmstart und Bedienung

SUPPORT starten

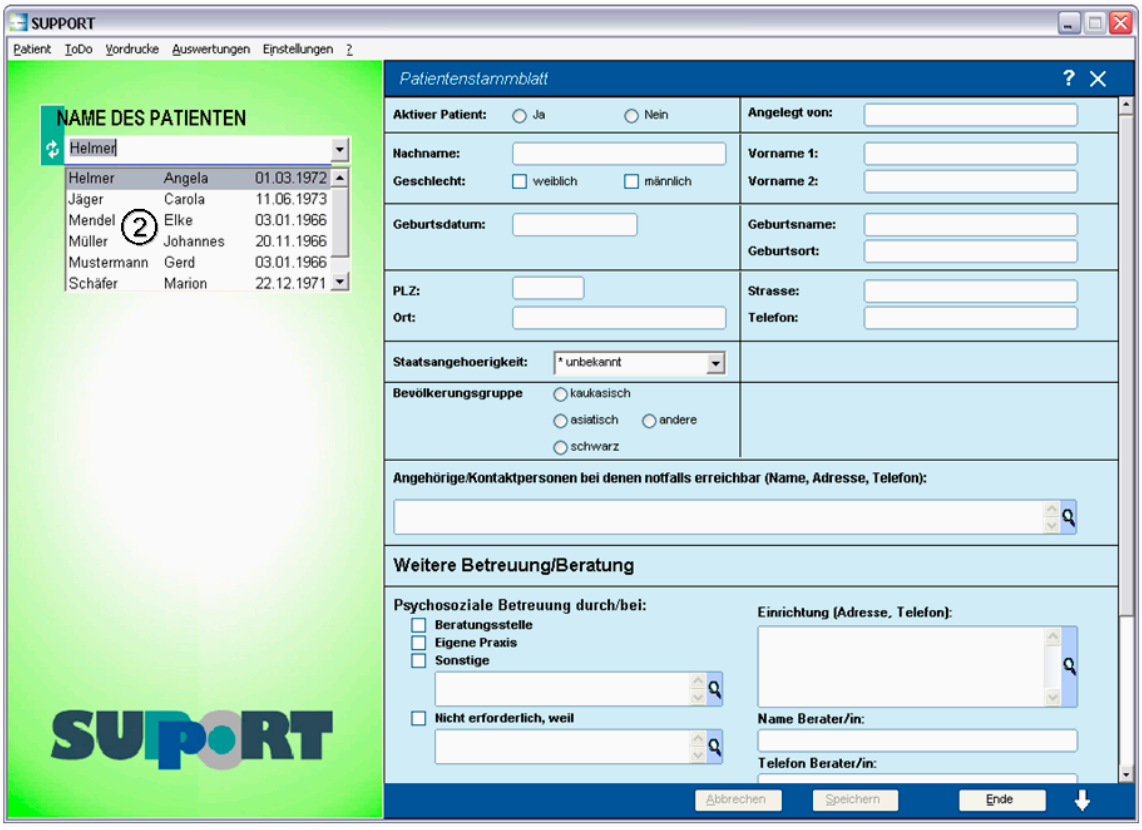
- Klicken Sie doppelt auf das SUPPORT-Symbol auf dem Desktop.

Oder

- Öffnen Sie das Programm SUPPORT über das Startmenü von Windows mit START - ALLE PROGRAMME - SUPPORT - SUPPORT (abhängig von der Windows-Version öffnen Sie SUPPORT auch über START - PROGRAMME - SUPPORT - SUPPORT).
- Geben Sie unter LOGIN Ihren Benutzernamen und Ihr Kennwort ein ①. Achten Sie bei der Eingabe des Kennworts auf exakte Groß- und Kleinschreibung.
- Klicken Sie auf *Anmelden* (oder betätigen Sie die Eingabetaste).



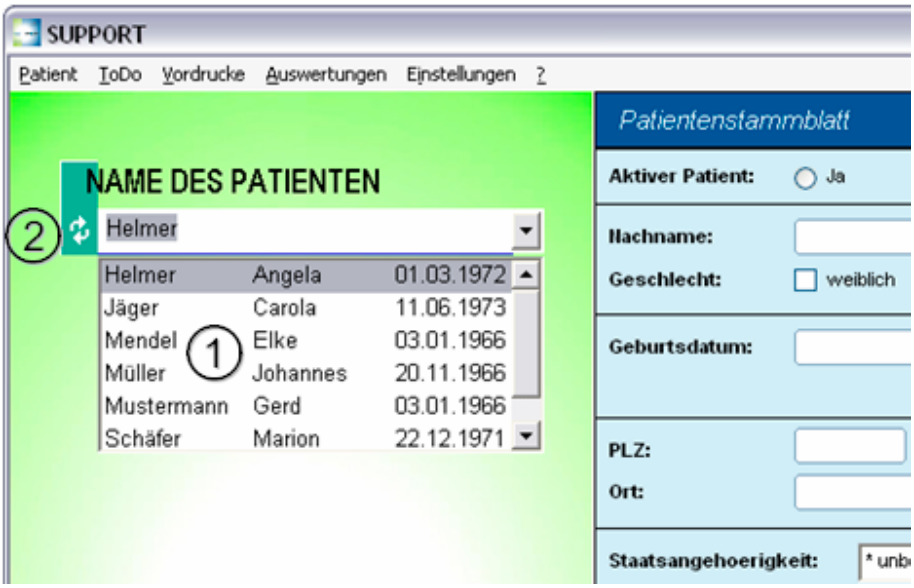
Nach der Anmeldung gelangen Sie in das Anwendungsfenster von SUPPORT und haben im linken Fensterbereich ② zunächst die Möglichkeit, einen Patienten aus dem bereits geöffneten Listenfeld auszuwählen.



Einen Patienten auswählen

Nach dem Start des Programms ist das Listenfeld ① zur Patientenauswahl direkt geöffnet.

- Geben Sie den Anfangsbuchstaben des Patienten ein oder bewegen Sie die Liste mit den Pfeiltasten .
- Durch Anklicken des Namens in der Liste ① bzw. durch Betätigen der Eingabetaste werden die Patienten-Stammdaten abgerufen und angezeigt.



Hinweis
Möchten Sie zu einem späteren Zeitpunkt einen anderen Patienten auswählen, öffnen Sie die Patientenliste durch Klick in das Namensfeld oder durch Aufruf des Menübefehls PATIENT - PATIENT AUSWÄHLEN.

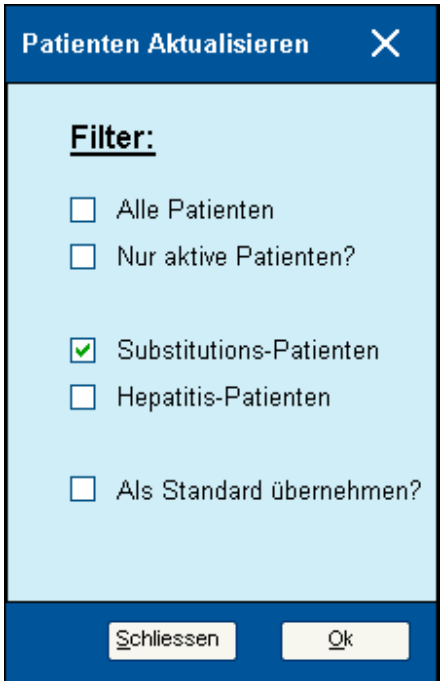
Die Namensliste mit Filtern einschränken

Beachten Sie, dass diese Funktion nur von Bedeutung ist, wenn sowohl MeDoSys als auch SUPPORT eingesetzt werden.

Wenn Sie MeDoSys und SUPPORT verwenden, werden in der Namensliste von SUPPORT automatisch auch die Substitutions-Patienten aus MeDoSys angezeigt. In diesem Fall können Sie die Namenslisten filtern.

- Klicken Sie auf die Schaltfläche am linken Rand des Felds *Name des Patienten* ②.
- Schränken Sie die Liste anhand der angebotenen Filter-Felder im folgenden Dialogfenster ein.
- Klicken Sie auf *OK*, um die Liste einzuschränken.

Filter	Effekt
Alle Patienten	Dies ist die Standardeinstellung. Es werden alle Patienten aufgelistet, sowohl Substitutions-Patienten (aus MeDoSys) als auch Hepatitis-C-Patienten (aus SUPPORT).
Nur aktive Patienten	Es werden nur aktive Patienten aus SUPPORT aufgelistet. Dies sind Patienten, bei denen mindestens ein Status auf *In Bearbeitung* gesetzt ist. Wie wird ein Patient aktiv? Beim Anlegen eines neuen Patienten in SUPPORT wird dieser automatisch aktiv. MeDoSys-Patienten werden durch Anklicken des entsprechenden Feldes in den Patienten-Stammdaten aktiviert.
Substitutions-Patienten	Es werden die Substitutions-Patienten angezeigt (MeDoSys-Patienten).
Hepatitis-Patienten	Es werden die Hepatitis-C-Patienten angezeigt (SUPPORT-Patienten).
Als Standard übernehmen?	Wenn Sie eine andere Einstellung als die Standardeinstellung *Alle Patienten* wählen, wird dieses Feld eingeblendet. Sie können durch Anklicken des Feldes die aktuelle Einstellung als Standardfilter übernehmen.



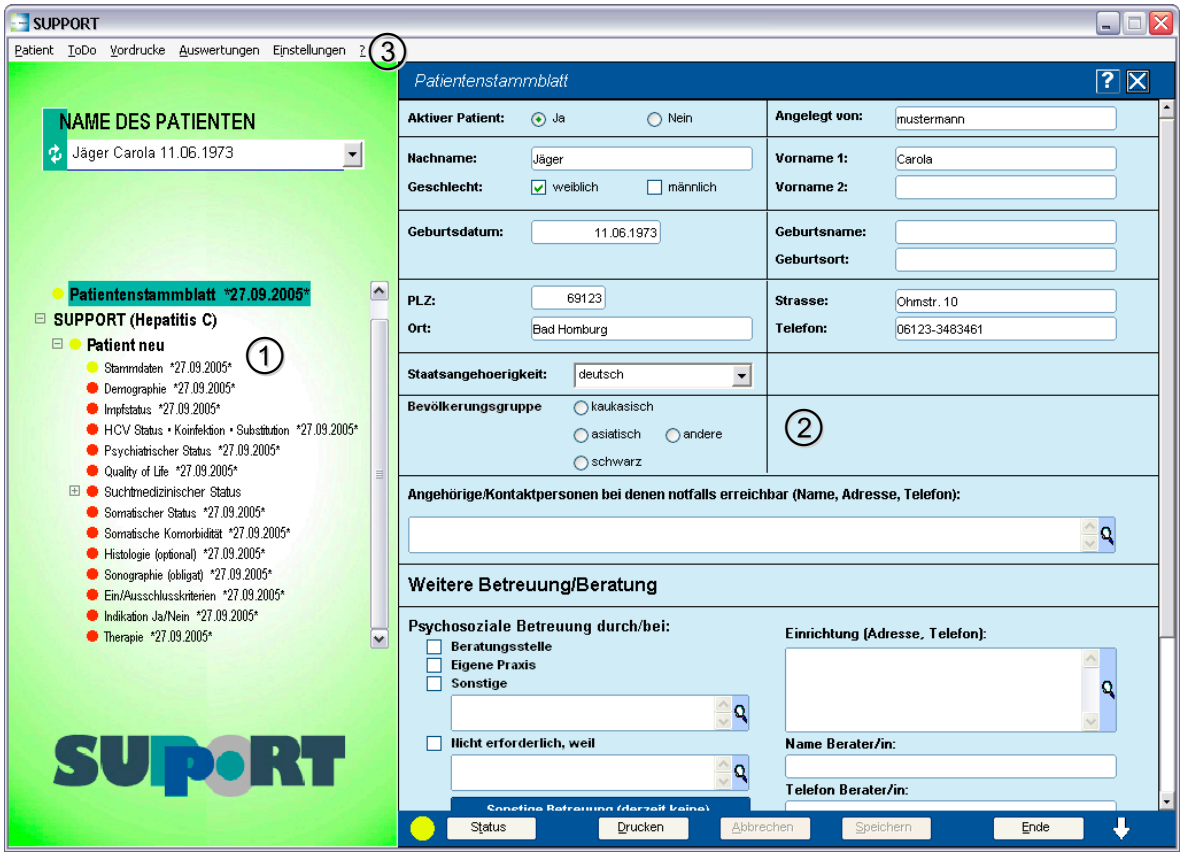
Das Anwendungsfenster von SUPPORT

Das Anwendungsfenster von SUPPORT besteht aus

- dem Navigationsbereich ①
- dem Formularbereich ②
- einer Menüleiste ③

Die Struktur im Navigationsbereich ① stellt den Ablauf der Hepatitis-C-Behandlung dar.

- Abhängig vom ausgewählten Element im Navigationsbereich ① wird das entsprechende Formular ② zur Darstellung und Eingabe der Patientendaten angezeigt.
- Die Elemente im Navigationsbereich werden durch einfaches Anklicken ausgewählt.



Der Navigationsbereich

Über die farbliche Markierung der Elemente im Navigationsbereich erkennen Sie auf einen Blick deren aktuellen Status:

- Rot - Unbearbeitet
- Gelb - In Bearbeitung
- Grün - Erledigt

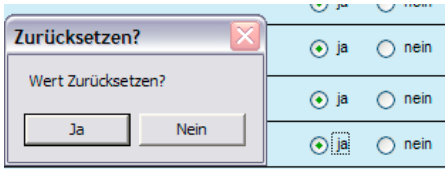
Wird bei einem Element im Navigationsbereich ein Pluszeichen ④ angezeigt, enthält es weitere Unterebenen.

- Um die Unterebenen anzuzeigen, klicken Sie auf das Pluszeichen oder den Namen des Elements.
- Um die Unterebenen wieder auszublenden, klicken Sie nochmals auf den Namen des Elements.
- Um ein Element im Navigationsbereich auszuwählen, klicken Sie es an.

Der Formularbereich

Abhängig vom ausgewählten Navigationselement wird auf der rechten Seite des Bildschirms ein Formular zur Eingabe und Anzeige von Daten aufgerufen.

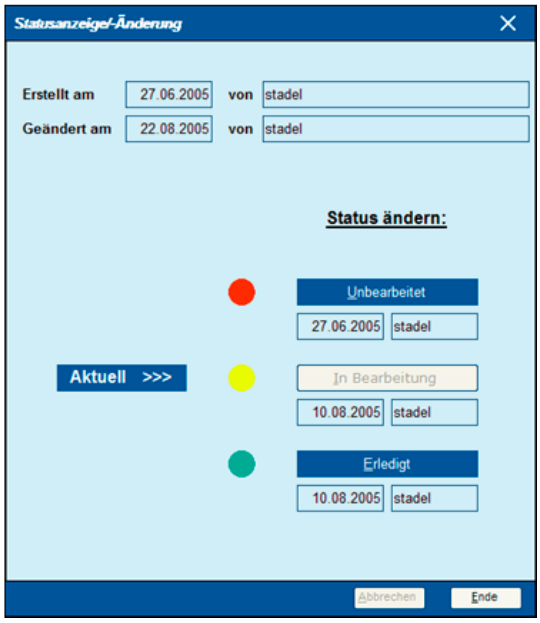
- Formulare können unterschiedliche Felder besitzen, z. B. Eingabefelder für Text oder auch Felder zum Auswählen oder Anklicken.
- Bestimmte Felder müssen ausgefüllt werden, andere Felder wiederum sind optional und können bei Bedarf mit Informationen versehen werden. Wenn Sie vergessen haben, ein Pflichtfeld auszufüllen, werden Sie beim Speichern des Formulars darauf hingewiesen.
- In bestimmten Situationen können Felder nicht bearbeitbar sein. Diese Felder sind grau gekennzeichnet.
- Möchten Sie die Einstellung eines Feldes widerrufen, klicken Sie mit der **rechten** Maustaste auf das Feld. Im folgenden Dialogfenster erhalten Sie eine Rückfrage, ob der Wert zurückgesetzt werden soll.



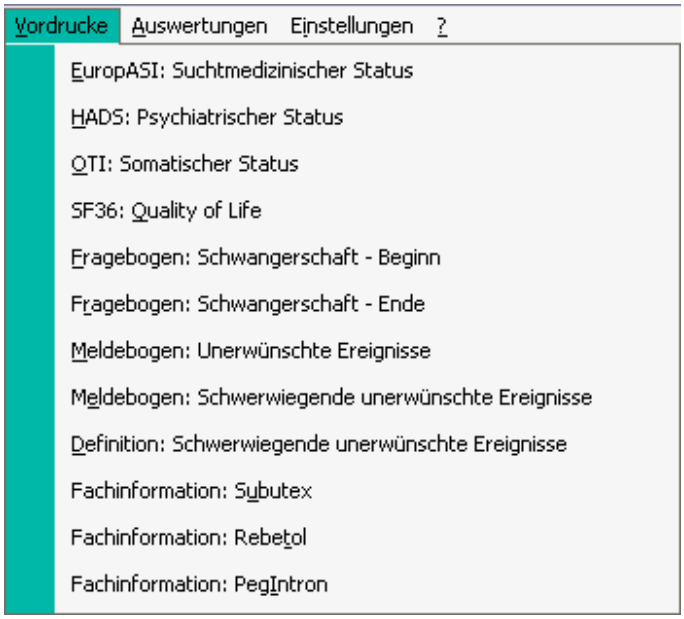
- Kann ein Formular nicht komplett auf dem Bildschirm angezeigt werden, wird am unteren Rand ⑤ ein Pfeil eingeblendet. Durch Anklicken des Pfeils verschieben Sie das Formular nach unten bzw. oben.

Tipp
Sie können den Inhalt aber auch wie gewohnt mit den Bildlaufleisten verschieben. Ganz schnell geht das Scrollen des Formulars auch mit dem Rädchen Ihrer Maus.

Unterhalb des Formularbereichs befindet sich eine Schaltflächenleiste. Die Schaltflächen haben folgende Funktionen:

<table>
<tr><td>Status</td><td>Hiermit rufen Sie ein Fenster mit detaillierten Informationen zum aktuellen Status auf.
Durch das Speichern eines Formulars wird der Status automatisch von Unbearbeitet auf In Bearbeitung gesetzt.
Der Status Erledigt muss manuell gesetzt werden, wenn alle Daten zu einem Formular vollständig vorhanden sind und alle Eingaben vorgenommen wurden.
Um den Status auf Erledigt zu setzen,
▸ Klicken Sie auf die Schaltfläche Erledigt.
▸ Klicken Sie auf die Schaltfläche Ende.
Durch das Setzen des Status auf Erledigt werden die Daten zur Weitergabe freigegeben.
Beim Setzen des Status auf Erledigt wird geprüft, ob alle Pflichtfelder vollständig ausgefüllt sind. Ist dies nicht der Fall, erhalten Sie einen Hinweis. Außerdem wird das betreffende Feld durch eine gelbe Markierung hervorgehoben.
 
</td></tr>
<tr><td>Drucken</td><td>Hiermit drucken Sie das aktuelle Formular. Gedruckt wird jeweils die aktuelle Bildschirmanzeige des Formulars.</td></tr>
<tr><td>Abbrechen</td><td>Mit dieser Schaltfläche brechen Sie die Bearbeitung des Formulars ab, ohne die Eingaben bzw. Veränderungen zu speichern.</td></tr>
<tr><td>Speichern</td><td>Klicken Sie auf diese Schaltfläche, wenn Sie die Eingaben vorgenommen haben und die Daten speichern möchten. Durch das Speichern wird automatisch der Status In Bearbeitung vergeben.</td></tr>
<tr><td>Ende</td><td>Hiermit beenden Sie die Anzeige des Formulars und gelangen wieder zur Anzeige der Patientenstammdaten. Eventuell vorgenommene Veränderungen im Formular werden gespeichert.</td></tr>
</table>

Die Menüleiste

Menü	Funktion
PATIENT	Über dieses Menü können Sie einen Patienten neu anlegen, einen Patienten auswählen und das Programm beenden.
TO DO	Hierüber können Sie sich die Liste der offenen Aufgaben anzeigen lassen.
VORDRUCKE	Hier finden Sie verschiedene Formulare zum Ausdrucken. Die Formulare liegen im PDF-Format vor; für die Anzeige und den Ausdruck benötigen Sie daher das Programm Acrobat Reader. Dieses wird - soweit nicht bereits vorhanden - automatisch bei der Installation von SUPPORT mit eingerichtet.  Vordrucke Auswertungen Einstellungen ? EuropASI: Suchtmedizinischer Status HADS: Psychiatrischer Status OTI: Somatischer Status SF36: Quality of Life Fragebogen: Schwangerschaft - Beginn Fragebogen: Schwangerschaft - Ende Meldebogen: Unerwünschte Ereignisse Meldebogen: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Definition: Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse Fachinformation: Subutex Fachinformation: Rebetol Fachinformation: PegIntron
AUSWERTUNGEN	Über dieses Menü können Sie die Patientendaten (anonym) zur wissenschaftlichen Auswertung übermitteln und den Exportordner öffnen.
EINSTELLUNGEN	In diesem Menü finden Sie Menübefehle zur Programmeinstellung, z. B. zur Benutzerverwaltung, zu den Praxis-Stammdaten und zur Übernahme von Patienten-Stammdaten aus anderen Anwendungen (GDT-Verwaltung).
?	Hier finden Sie das Hilfesystem und Informationen zur Software.

SUPPORT beenden

- Klicken Sie auf das Schließfeld in der rechten oberen Ecke des Programmfensters oder wählen Sie den Menübefehl PATIENT - SUPPORT BEENDEN.

4. Patientendaten anlegen (Patient neu)

Die Patientenerfassung im Überblick

Die folgende Grafik zeigt die einzelnen Schritte der Patientenerfassung. Mit der vollständigen Bearbeitung erstellen Sie die Indikation eines Patienten.

- Bearbeiten Sie zur Patientenaufnahme/-pflege alle Formulare, die unter *Patient neu* hinterlegt sind:

  Stammdaten
  Demographie
  Impfstatus
  HCV-Status - Koinfektion - Substitution
  Psychiatrischer Status
  Quality of Life
  Suchtmedizinischer Status
    Substanzgebrauch (EuropASI)
    Zusatzdaten
  Somatischer Status
  Somatische Komorbidität
  Histologie
  Sonographie
  Ein-/Ausschlusskriterien
  Indikation Ja/Nein
  Therapie

Welche Patienten werden erfasst?

Die Anwendungsbeobachtung mit SUPPORT soll unter anderem Ergebnisse darüber liefern, für welche Substitutionspatienten ein Behandlungsbedarf besteht. Deshalb ist es wichtig, zunächst alle Substitutionspatienten, die Sie in Ihrer Praxis behandeln, zu erfassen und die Diagnostik zu dokumentieren. Sie liefern damit wichtiges und vollständiges Datenmaterial zur Auswertung.

Was wird erfasst?

Mit den hinterlegten Daten dokumentieren Sie allgemeine Befunde und stellen die Diagnose im Hinblick auf eine Hepatitis-C-Infektion. Zu den relevanten Daten gehört unter anderem

- der Nachweis der **HCV RNA**
- der Nachweis von **Anti HBc**, **Anti HBV** und **Anti HAV**
- die Angaben zum **Therapiestatus** und den Ergebnissen der **Sonographie**
- die Feststellung einer eventuellen **psychischen Erkrankung** vor Therapiebeginn
- die Feststellung anderer **Begleiterkrankungen**
- die Feststellung des **Beigebrauchs von Ersatzdrogen** nach den Angaben des Patienten und der Suchtanamnese nach Kontrollen.

Therapieentscheidung treffen

Mit Hilfe der **Ein- und Ausschlusskriterien** und der erfassten Befunde kann im Patientengespräch eine **Hepatitis-C-Therapie** vereinbart werden. Im Fall einer Hepatitis-C-Therapie legen Sie den **Therapiebeginn** mit PegIntron® bzw. Rebetol® fest.

Indikation Hepatitis-C-Therapie

1. Möglichkeit: Der Patient beginnt die Therapie. Voraussetzung für die Indikation ist

- die Diagnose einer Hepatitis C
- es liegen ein oder mehrere Einschlusskriterien vor
- es liegen keine Ausschlusskriterien vor, die so wesentlich sind, dass sie einer Behandlung zum gegenwärtigen Zeitpunkt widersprechen.

Der Verlauf wird im *Therapiemonitoring* dokumentiert.

2. Möglichkeit: Der Patient beginnt keine Therapie, obwohl eine Hepatitis C diagnostiziert wurde. Die Diagnose Hepatitis C hat nicht zwingend eine Therapie zur Folge. Eine Entscheidung dagegen kann unterschiedliche Ursachen haben wie z. B.

- Der Patient stimmt einem Therapiebeginn nicht zu.
- Aus ärztlicher Sicht ist ein Therapiebeginn zum aktuellen Zeitpunkt nicht ratsam.
- Es liegen Ausschlusskriterien vor, die so wesentlich sind, dass sie einer Behandlung zum gegenwärtigen Zeitpunkt widersprechen.

Die Gründe für die Nichtaufnahme der Therapie werden im Formular *Therapie* dokumentiert.

Hinweis
Im Rahmen der Studie zur Qualitätssicherung in der HCV-Therapie mit PegIntron® und Rebetol® bei substituierten Patienten kann für jeden Patienten nur ein Vorgang zur Therapieentscheidung erfasst und dokumentiert werden.

Therapieentscheidung revidieren

Die Therapieentscheidung kann jederzeit revidiert werden, wenn sich z. B. eine erneute Hepatitis-C-Infektion bestätigt, die Ausschlusskriterien nicht länger gültig sind (z. B. eine beendete Schwangerschaft) oder der Patient sich später doch zu einer Therapie entschließt. Allerdings wird die erneute Therapieentscheidung dann nicht mehr im Rahmen der Studie dokumentiert.

Patientendaten und Befunde eingeben

Stammdaten

Die Vorgehensweise zur Anlage der Stammdaten eines neuen Patienten ist abhängig davon, ob Sie

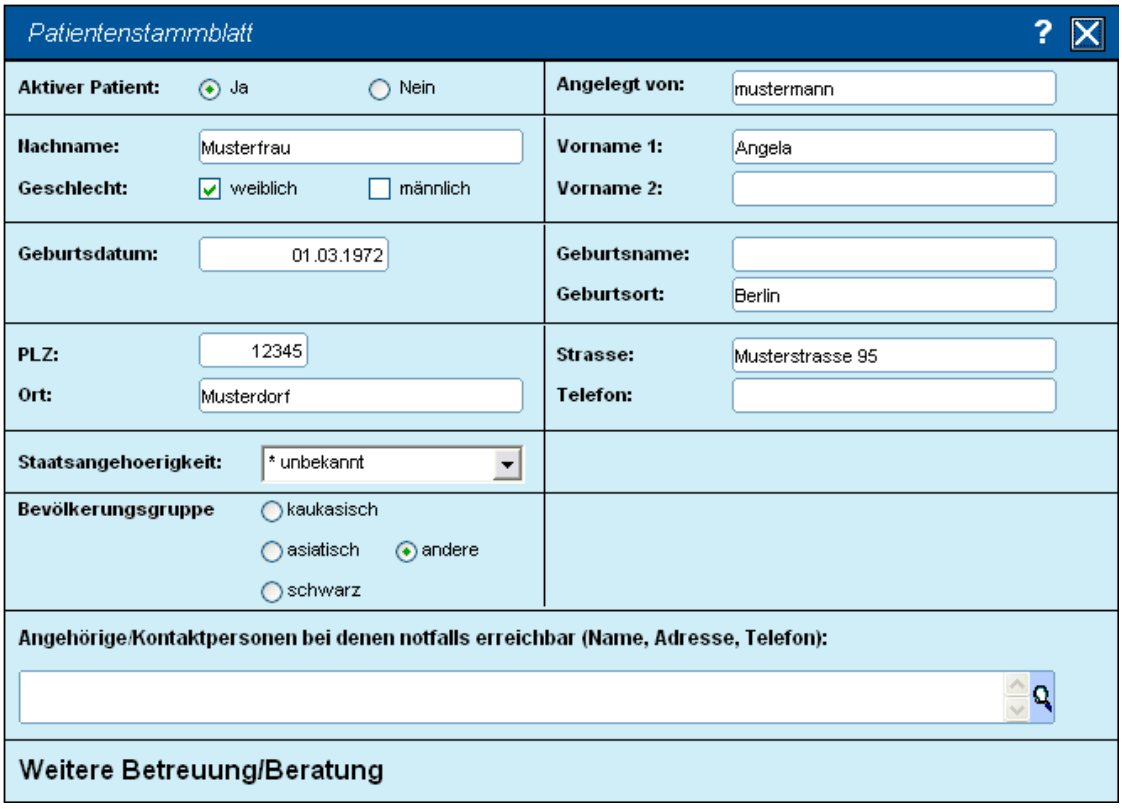
- einen neuen Patienten manuell anlegen möchten
- SUPPORT und MeDoSys gemeinsam verwenden und die Stammdaten von MeDoSys übernehmen
- die Stammdaten von einer Praxissoftware übernehmen.

Hinweis
Sobald Sie die Stammdaten für einen neuen Patienten gespeichert haben, werden die weiteren Aufgaben für den Bereich *Patient neu* in einer *Aufgabenliste* zusammengestellt, die Sie über das Menü TO DO aufrufen können.

Einen neuen Patienten manuell erfassen

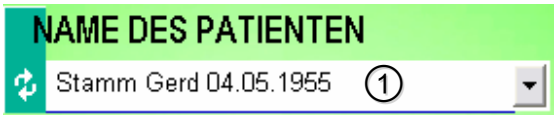
Wenn Sie einen neuen Patienten manuell anlegen, füllen Sie das Stammdaten-Formular aus. Durch das Speichern des Formulars wird der Patient automatisch zum aktiven SUPPORT-Patienten.

- Wählen Sie den Menübefehl PATIENT – PATIENT NEU, um ein neues Patientenstammblatt zu öffnen.
- Bearbeiten Sie das Patientenstammblatt und speichern Sie Ihre Eingaben.

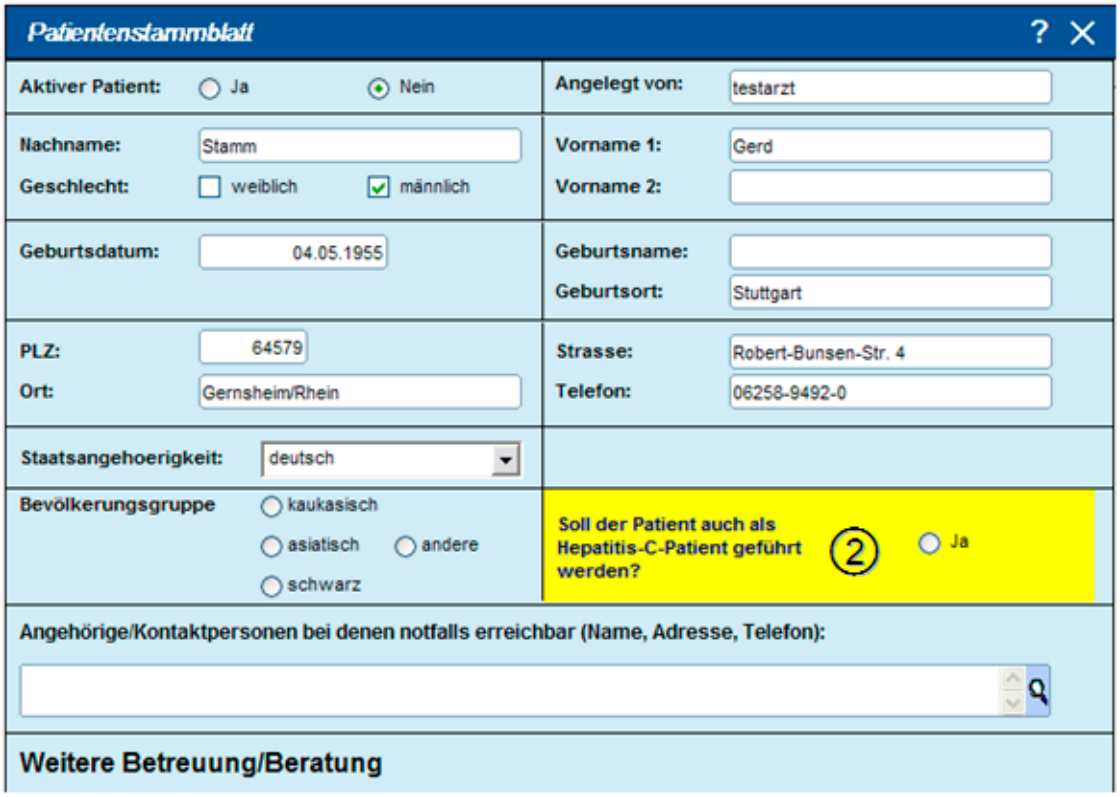


Einen MeDoSys-Patienten als Hepatitis-C-Patienten erfassen

Wenn Sie MeDoSys verwenden, wird die Liste der Substitutionspatienten automatisch im Feld *Name des Patienten* ① angezeigt. Nach der Auswahl eines Patienten vervollständigen Sie die Stammdaten und aktivieren den Patienten über das entsprechende Feld in SUPPORT.



- Wählen Sie den Patienten aus der Liste.
  Das Formular *Patientenstammblatt* wird automatisch angezeigt.
- Vervollständigen Sie die Angaben im Patientenstammblatt.
- Bestätigen Sie die Abfrage ②, ob der Patient auch als Hepatitis-C-Patient geführt werden soll, mit *Ja.*
- Speichern Sie das Formular.



Die Stammdaten aus einer anderen Anwendung übernehmen

Wenn Sie die Stammdaten von einer Praxissoftware beziehen möchten, müssen Sie zunächst die GDT-Schnittstelle einrichten. Informationen zum Import von Stammdaten über die GDT-Schnittstelle finden Sie im Abschnitt *Patientendaten importieren.* Nach dem Import eines Patienten werden die Stammdaten automatisch geladen und zur weiteren Bearbeitung angezeigt.

Wann wird der Status *Erledigt* gesetzt?

Setzen Sie den Status auf *Erledigt*, wenn die Angaben vollständig eingetragen und gespeichert sind.

Demographie

Mit diesem Formular erfassen Sie

- den Body Mass Index (BMI)
- den Therapiestatus (Primär/Rezidiv)

BMI (Body Mass Index)

SUPPORT errechnet den BMI ① des Patienten nach den Parametern Größe und Gewicht.

- Geben Sie die Größe und das Gewicht des Patienten an.

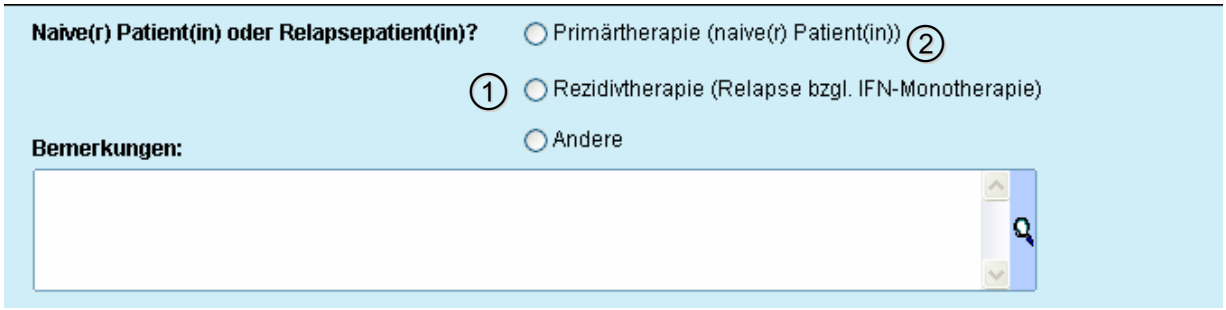
  Der Body Mass Index wird automatisch generiert.

- Speichern Sie die Eingaben.

Die Beurteilung des BMI erfolgt in der Tabelle nach den Maßstäben der DGE.

Der Therapiestatus

Hinterlegen Sie hier, ob sich der Patient beispielsweise schon einmal einer Hepatitis-C-Therapie unterzogen hat ① oder ② nicht.



Wann wird der Status *Erledigt* gesetzt?

Nach Eingabe und dem Speichern aller Daten.

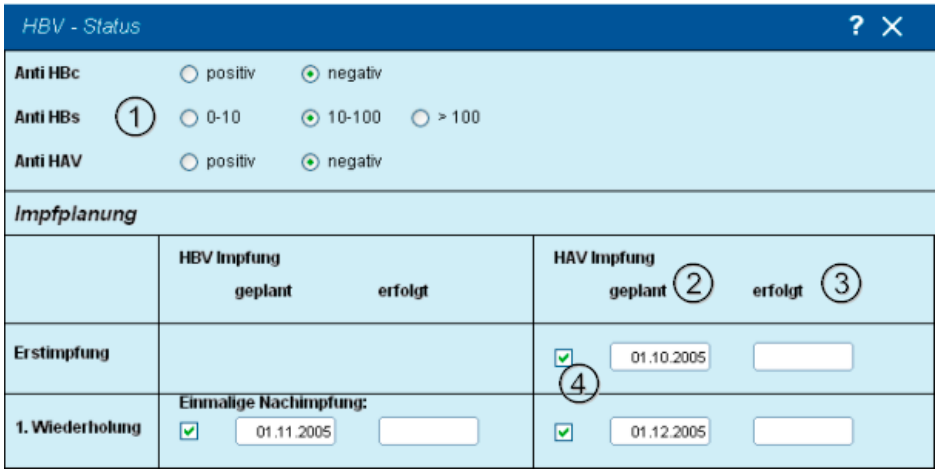
Impfstatus

In diesem Formular hinterlegen Sie den Nachweis von Anti-HBc-, HAV- und/oder HBV. Sie ermitteln damit die Notwendigkeit für eine Impfung und erstellen den Impfplan für eine Hepatitis-A-Impfung bzw. Hepatitis-B-Impfung.

- Wählen Sie in den Feldern *Anti HBc, Anti HAV* und *HBV* ① die zutreffenden Ergebnisse aus.

  Im Bereich *Impfplanung* wird Ihnen angezeigt, ob eine Impfung erforderlich ist.

- Tragen Sie das Datum des geplanten Impftermins ein ②.



Weitere Eingaben

- Sobald die Impfung erfolgt ist, rufen Sie das Formular erneut auf und geben das Datum ein ③.
- Wenn Sie der Impfempfehlung nicht folgen möchten, klicken Sie auf das Häkchen ④, um die Eingabefelder zu deaktivieren.

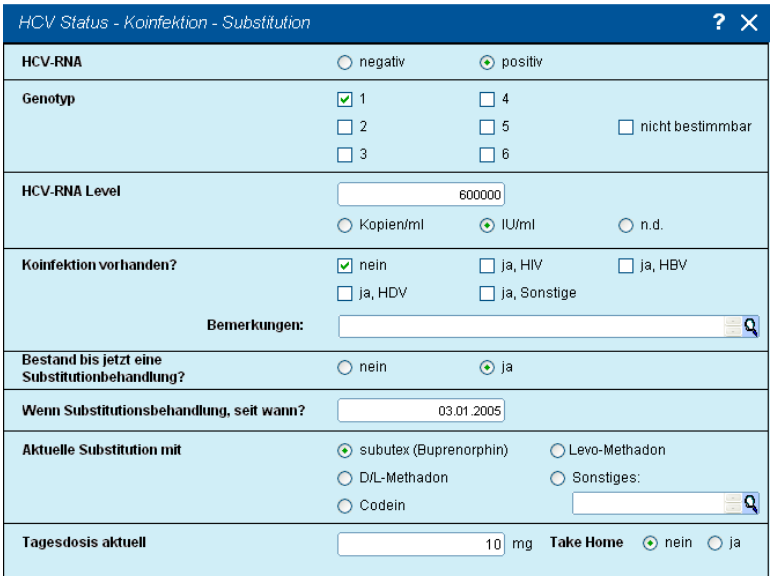
Hinweis
Zum Status der Impfplanung gibt es keine Erinnerungsfunktion. Die Dokumentation erfolgt manuell.

Wann wird der Status *Erledigt* gesetzt?

Setzen Sie den Status auf *Erledigt*, wenn alle Impfungen durchgeführt sind.

HCV Status - Koinfektion - Substitution

In diesem Formular hinterlegen Sie die Ergebnisse der HCV-RNA-Analyse und dokumentieren eine eventuelle HCV-Erkrankung.



Feld	Eingabehinweis
Genotyp	Wählen Sie hier den ermittelten Genotyp aus. Aus der Angabe des Genotyps wird unter anderem der Behandlungsplan und die *To Do-Liste* für den Therapieverlauf generiert.
HCV-RNA Level	Geben Sie den aktuellen Wert *HCV-RNA Level* ein und wählen Sie die Maßeinheit für Ihre Eingabe.

Weiteres Vorgehen

Option	Weiteres Vorgehen
HCV-RNA ist positiv	Die Diagnose Hepatitis C ist Voraussetzung für eine Therapie. ▸ Fahren Sie mit der Aufnahme der Patientendaten fort.
HCV-RNA ist negativ	Es liegt kein Hinweis auf eine Hepatitis C vor. ▸ Vervollständigen Sie die Eingaben. ▸ Speichern Sie das Formular und setzen Sie den Status auf *Erledigt*. ▸ Bearbeiten Sie die ausstehenden Formulare und schließen Sie die Aufnahme des Patienten damit ab.

Wann wird der Status *Erledigt* gesetzt?

Nach Eingabe und dem Speichern aller Daten.

Hinweis
Hier sind die Daten zum Zeitpunkt der Aufnahme des Patienten relevant. Nehmen Sie hier keine Veränderungen vor, nachdem die Indikation abgeschlossen ist. Im Fall einer späteren Therapie lässt sich ein Behandlungserfolg unter anderem durch den Vergleich der aktuellen Werte mit denen der Indikation ermessen.

Psychiatrischer Status

Mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens (HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale) zur Selbstbeurteilung von Angst und Depressivität erfassen Sie den psychiatrischen Status des Patienten vor Behandlungsbeginn.

Markieren Sie die Antworten des Patienten im Fragebogen.

- Führen Sie die Befragung durch oder
- lassen Sie den Fragebogen vom Patienten bearbeiten.

Fragebogen ausdrucken

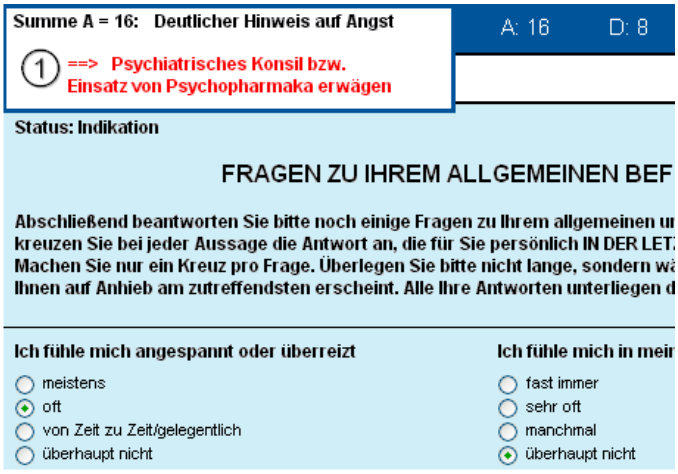
Die Druckversion des Fragebogens finden Sie unter dem Menü VORDRUCKE.

Hinweis

Mit der Schaltfläche Drucken erstellen Sie lediglich einen Ausdruck der aktuellen Bildschirmansicht und nicht des kompletten Formulars.

HADS-Auswertung

Nach der kompletten Bearbeitung des Fragebogens erhalten Sie eine Beurteilung der Angst- und Depressivitäts-Subskala (A=Angst, D=Depression). Werte größer/gleich 9 gelten als auffällig und werden als Hinweis in einem Infofenster ① eingeblendet.


Summe A = 16: Deutlicher Hinweis auf Angst
A: 16
D: 8
① ==> Psychiatrisches Konsil bzw. Einsatz von Psychopharmaka erwägen
Status: Indikation
FRAGEN ZU IHREM ALLGEMEINEN BEF
Abschließend beantworten Sie bitte noch einige Fragen zu Ihrem allgemeinen ur
kreuzen Sie bei jeder Aussage die Antwort an, die für Sie persönlich IN DER LET
Machen Sie nur ein Kreuz pro Frage. Überlegen Sie bitte nicht lange, sondern wä
Ihnen auf Anhieb am zutreffendsten erscheint. Alle Ihre Antworten unterliegen d
Ich fühle mich angespannt oder überreizt
meistens
oft
von Zeit zu Zeit/gelegentlich
überhaupt nicht
Ich fühle mich in mein
fast immer
sehr oft
manchmal
überhaupt nicht

Infofenster zur HADS-Wertung ausblenden

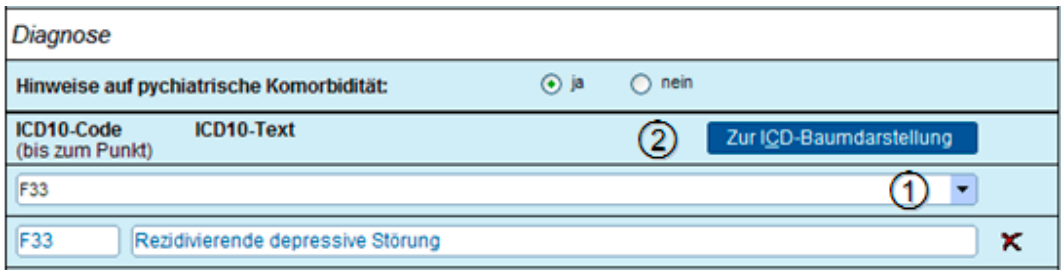
Da die HADS-Auswertung nur für den Arzt bzw. das Praxispersonal bestimmt ist, kann es in bestimmten Fällen ratsam sein, diese Funktion zu deaktivieren. Beachten Sie, dass die HADS-Auswertung standardmäßig eingeschaltet ist.

Soll die HADS-Auswertung verborgen werden, nehmen Sie die Einstellung **vor** der Bearbeitung oder dem Aufruf des Fragebogens vor.

- Deaktivieren Sie die Auswertung über den Menübefehl EINSTELLUNGEN – WEITERE EINSTELLUNGEN – HADS-HINWEIS ANZEIGEN.

Diagnose nach ICD10-Code erstellen

Wenn Sie Hinweise auf psychiatrische Komorbidität feststellen, formulieren Sie Ihre Diagnose anhand der ICD10-Codes. Das Listenfeld ① enthält alle Codes zu psychiatrischen Diagnosen.



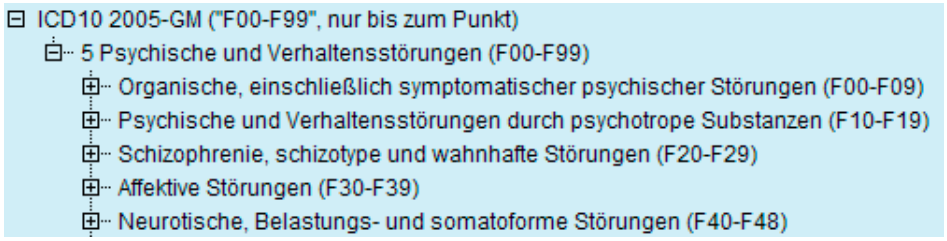
- Wählen Sie einen Eintrag aus dem Listenfeld ①. Die Diagnose wird übernommen.
- Wiederholen Sie den Vorgang, um weitere Diagnosen hinzuzufügen.

  Die ausgewählten ICD10-Codes werden in der darunter liegenden Liste aufgeführt.
- Möchten Sie einen ICD10-Code wieder aus der Liste entfernen, klicken Sie am rechten Rand auf das Symbol ✕.

Die Übersicht aller ICD10-Codes anzeigen

Sie können eine Diagnose auch aus der ICD10-Baumdarstellung auswählen.

- Klicken Sie auf *Zur ICD-Baumdarstellung* ②.


ICD10 2005-GM ("F00-F99", nur bis zum Punkt)
5 Psychische und Verhaltensstörungen (F00-F99)
Organische, einschließlich symptomatischer psychischer Störungen (F00-F09)
Psychische und Verhaltensstörungen durch psychotrope Substanzen (F10-F19)
Schizophrenie, schizotype und wahnhafte Störungen (F20-F29)
Affektive Störungen (F30-F39)
Neurotische, Belastungs- und somatoforme Störungen (F40-F48)

Wann wird der Status *Erledigt* gesetzt?

Setzen Sie den Status auf *Erledigt*, wenn die Angaben im Formular vollständig sind.

Hinweis
Hier sind die Daten zum Zeitpunkt der Aufnahme des Patienten relevant. Nehmen Sie hier keine Veränderungen vor, nachdem die Indikation abgeschlossen ist. Im Fall einer späteren Therapie lässt sich ein Behandlungserfolg unter anderem durch den Vergleich der aktuellen Werte mit denen der Indikation ermessen.

Quality of Life

Die Beurteilung zum allgemeinen Gesundheitszustand führen Sie mit Hilfe des standardisierten Fragebogens SF36 (Short-Form Health Survey) durch. Die Einschätzung erfolgt durch eine Selbstbeurteilung des Patienten.

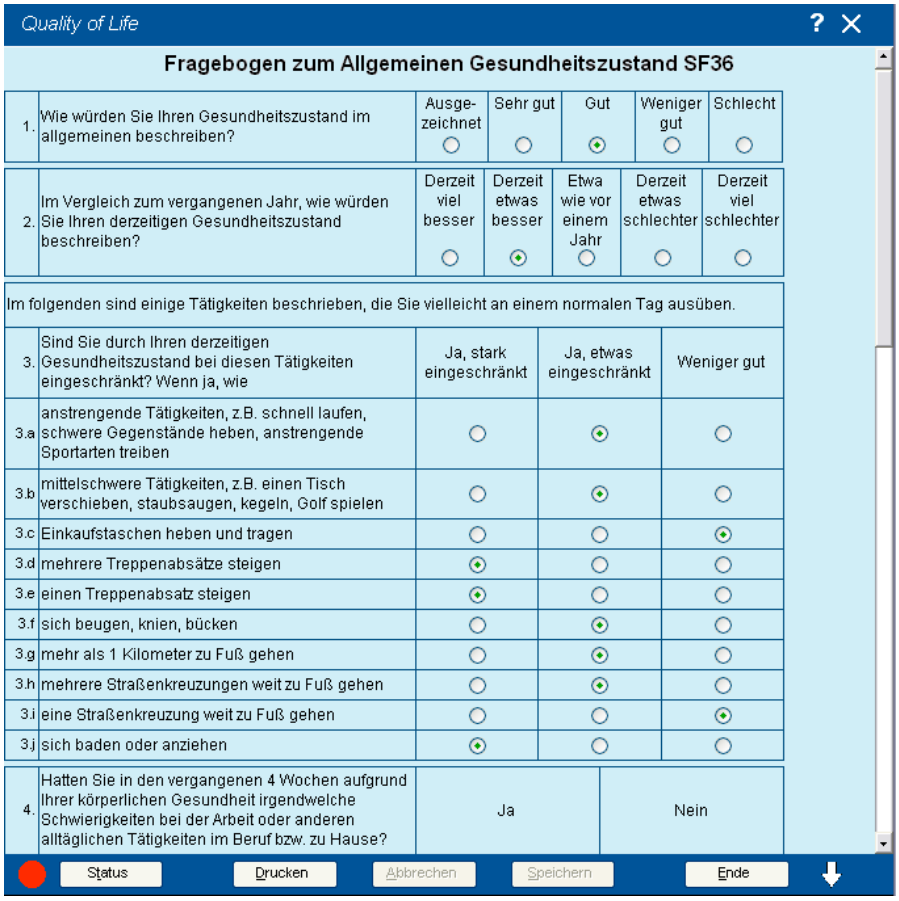
Fragebogen SF36 bearbeiten

Markieren Sie die Antworten des Patienten im Fragebogen.

- Führen Sie die Befragung durch oder
- lassen Sie den Fragebogen vom Patienten bearbeiten.

Fragebogen ausdrucken

Die Druckversion des Fragebogens finden Sie im Menü VORDRUCKE - SF36: QUALITY OF LIFE.


Quality of Life
Fragebogen zum Allgemeinen Gesundheitszustand SF36
1. Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im allgemeinen beschreiben? Ausgezeichnet Sehr gut Gut Weniger gut Schlecht
2. Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben? Derzeit viel besser Derzeit etwas besser Etwa wie vor einem Jahr Derzeit etwas schlechter Derzeit viel schlechter
Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben.
3. Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie Ja, stark eingeschränkt Ja, etwas eingeschränkt Weniger gut
3.a anstrengende Tätigkeiten, z.B. schnell laufen, schwere Gegenstände heben, anstrengende Sportarten treiben
3.b mittelschwere Tätigkeiten, z.B. einen Tisch verschieben, staubsaugen, kegeln, Golf spielen
3.c Einkaufstaschen heben und tragen
3.d mehrere Treppenabsätze steigen
3.e einen Treppenabsatz steigen
3.f sich beugen, knien, bücken
3.g mehr als 1 Kilometer zu Fuß gehen
3.h mehrere Straßenkreuzungen weit zu Fuß gehen
3.i eine Straßenkreuzung weit zu Fuß gehen
3.j sich baden oder anziehen
4. Hatten Sie in den vergangenen 4 Wochen aufgrund Ihrer körperlichen Gesundheit irgendwelche Schwierigkeiten bei der Arbeit oder anderen alltäglichen Tätigkeiten im Beruf bzw. zu Hause? Ja Nein
Status
Drucken
Abbrechen
Speichern
Ende

Hinweis

Mit der Schaltfläche Drucken erstellen Sie lediglich einen Ausdruck der aktuellen Bildschirmansicht und nicht des kompletten Formulars.

Wann wird der Status auf Erledigt gesetzt?

Nach der Bearbeitung des Fragebogens setzen Sie den Status auf *Erledigt*.

Suchtmedizinischer Status - Substanzgebrauch (EuropASI)

EuropAsi (European Addiction Severity Index) gilt als vereinheitlichtes Instrument zur Diagnostik einer Suchtmittelabhängigkeit. Die Erhebung erfolgt über die Methode der Befragung und Selbsteinschätzung durch den Patienten. Der Fragebogen enthält eine Auflistung aller gängigen Suchtmittel.

- Führen Sie das Interview mit dem Patienten durch oder
- lassen Sie den Fragebogen vom Patienten bearbeiten.

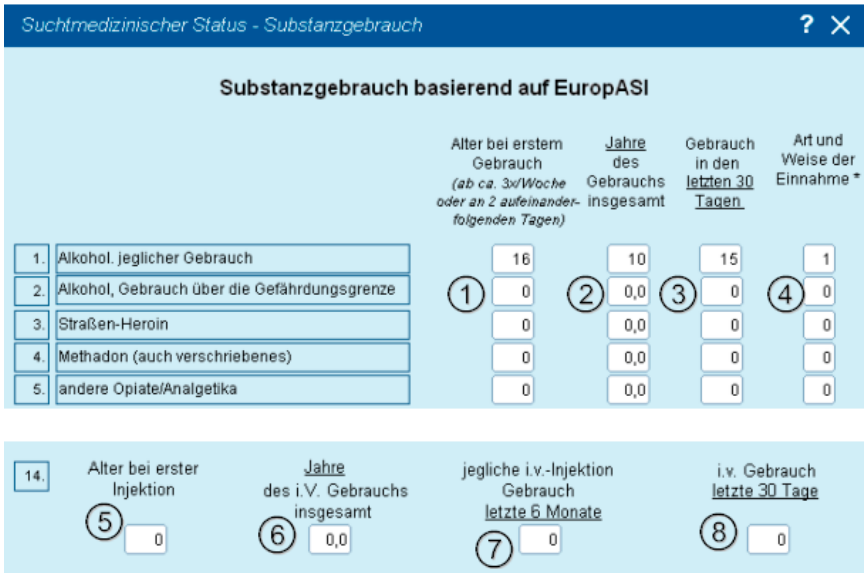
Fragebogen ausdrucken

Die Druckversion des Fragebogens finden Sie unter dem Menü VORDRUCKE.

Hinweis

Mit der Schaltfläche [Drucken] erstellen Sie lediglich einen Ausdruck der aktuellen Bildschirmansicht und nicht des kompletten Formulars.

Feld	Eingabehinweis
Alter bei erstem Gebrauch ①	Angabe in Jahren
***Jahre** des Gebrauchs insgesamt* ②	Angabe in Jahren
*Gebrauch in den **letzten 30 Tagen*** ③	Angabe in Tagen
Art und Weise der Einnahme ④	Angabe in Zahlenschlüsseln
Alter bei erster Injektion ⑤	Angabe in Jahren
***Jahre** des i. V. Gebrauchs insgesamt* ⑥	Angabe in Jahren
*jegliche i.v.-Injektion Gebrauch **letzte 6 Monate*** ⑦	Angabe in Monaten
*i. v. Gebrauch **letzte 30 Tage*** ⑧	Angabe in Tagen

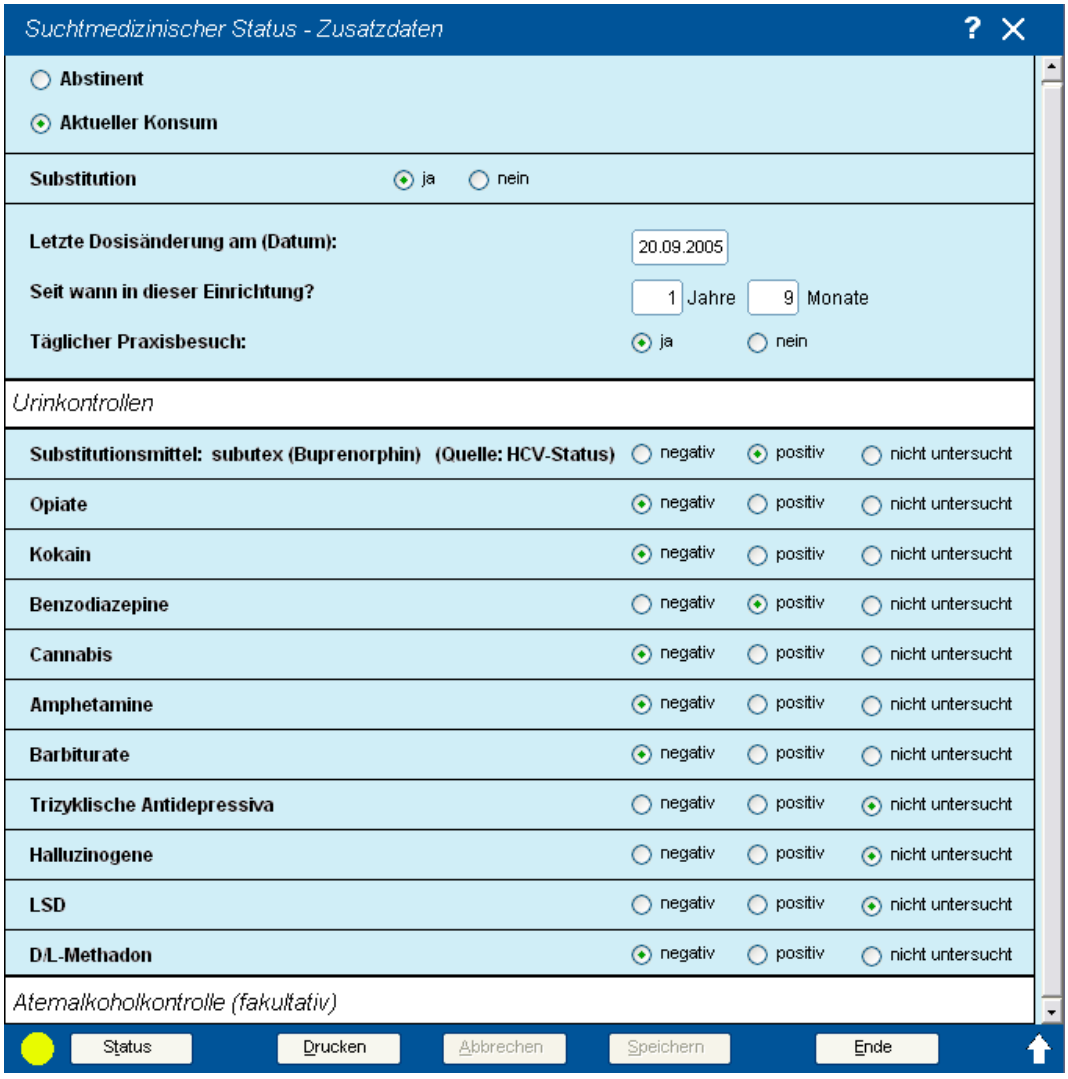

Suchtmedizinischer Status - Substanzgebrauch
Substanzgebrauch basierend auf EuropASI
Alter bei erstem Gebrauch (ab ca. 3x/Woche oder an 2 aufeinander-folgenden Tagen)
Jahre des Gebrauchs insgesamt
Gebrauch in den letzten 30 Tagen
Art und Weise der Einnahme *
1. Alkohol, jeglicher Gebrauch 16 10 15 1
2. Alkohol, Gebrauch über die Gefährdungsgrenze 0 0,0 0 0
3. Straßen-Heroin 0 0,0 0 0
4. Methadon (auch verschriebenes) 0 0,0 0 0
5. andere Opiate/Analgetika 0 0,0 0 0
① ② ③ ④
14. Alter bei erster Injektion ⑤ 0
Jahre des i.V. Gebrauchs insgesamt ⑥ 0,0
jegliche i.v.-Injektion Gebrauch letzte 6 Monate ⑦ 0
i.v. Gebrauch letzte 30 Tage ⑧ 0

Wann wird der Status *Erledigt* gesetzt?

Speichern Sie Ihre Eingaben und setzen Sie den Status auf *Erledigt*, wenn die Befragung abgeschlossen ist.

Suchtmedizinischer Status - Zusatzdaten

In Ergänzung zur Selbstauskunft durch den Patienten dokumentieren Sie hier den suchtmedizinischen Status anhand der Laborwerte.



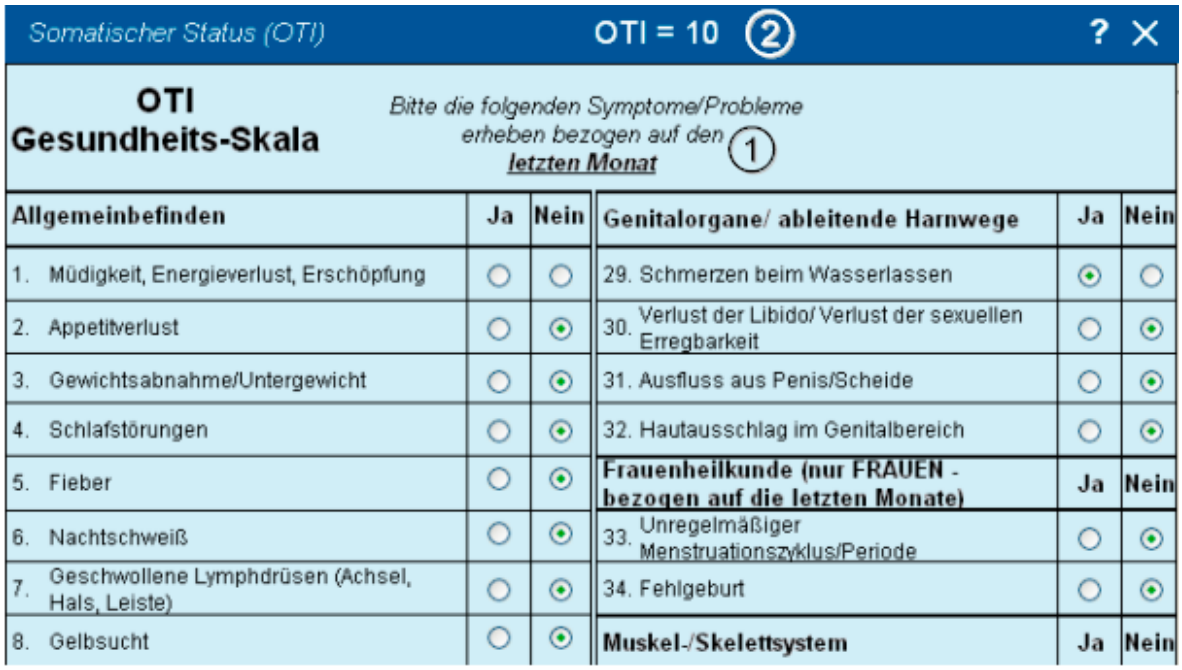
Hinweis
Das Subsititutionsmittel, das Sie im Formular *HCV-Status* angegeben haben, wird automatisch in die Liste der *Urinkontrolle* übernommen.

Wann wird der Status *Erledigt* gesetzt?

Setzen Sie den Status auf *Erledigt*, wenn Sie die Untersuchungsergebnisse eingetragen haben.

Somatischer Status

Das Formular enthält einen standardisierten Fragebogen gemäß der OTI-Gesundheitsskala zur Feststellung des allgemeinen Gesundheitszustands vor Therapiebeginn. Die Antworten sollen sich auf die Befindlichkeit im Zeitraum des letzten Monats ① beziehen.



Somatischer Status (OTI) — OTI = 10 ② — ? ✕

OTI Gesundheits-Skala

Bitte die folgenden Symptome/Probleme erheben bezogen auf den ***letzten Monat*** ①

Allgemeinbefinden	Ja	Nein
1. Müdigkeit, Energieverlust, Erschöpfung	○	○
2. Appetitverlust	○	◉
3. Gewichtsabnahme/Untergewicht	○	◉
4. Schlafstörungen	○	◉
5. Fieber	○	◉
6. Nachtschweiß	○	◉
7. Geschwollene Lymphdrüsen (Achsel, Hals, Leiste)	○	◉
8. Gelbsucht	○	◉

Genitalorgane/ ableitende Harnwege	Ja	Nein
29. Schmerzen beim Wasserlassen	◉	○
30. Verlust der Libido/ Verlust der sexuellen Erregbarkeit	○	◉
31. Ausfluss aus Penis/Scheide	○	◉
32. Hautausschlag im Genitalbereich	○	◉
Frauenheilkunde (nur FRAUEN - bezogen auf die letzten Monate)	**Ja**	**Nein**
33. Unregelmäßiger Menstruationszyklus/Periode	○	◉
34. Fehlgeburt	○	◉
Muskel-/Skelettsystem	**Ja**	**Nein**

Markieren Sie die Antworten des Patienten im Fragebogen.

- Führen Sie die Befragung durch oder
- lassen Sie den Fragebogen vom Patienten bearbeiten.
- Die Anzahl der mit *Ja* beantworteten Fragen wird in der Summe als Ergebnis ② ausgegeben.

Fragebogen ausdrucken

Die Druckversion des Fragebogens finden Sie unter dem Menü VORDRUCKE.

Hinweis

Mit der Schaltfläche [Drucken] erstellen Sie lediglich einen Ausdruck der aktuellen Bildschirmansicht und nicht des kompletten Formulars.

Wann wird der Status *Erledigt* gesetzt?

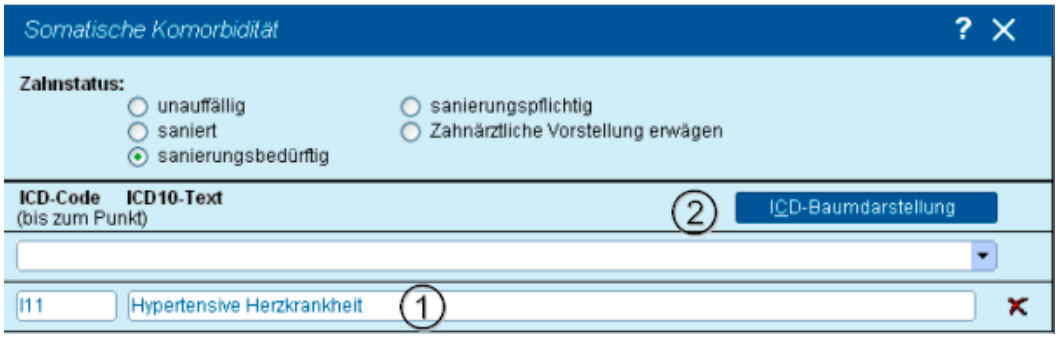
Setzen Sie den Status auf *Erledigt,* sobald Sie alle Fragen des Formulars beantwortet und gespeichert haben.

Somatische Komorbidität

In Ergänzung zur Selbstauskunft des Patienten (*Somatischer Status*) erfassen Sie hier den allgemeinen Gesundheitszustand vor Therapiebeginn auf der Basis der ICD-Codes.

Feststellung der somatischen Komorbidität mit ICD-Codes

- Um einen ICD-Code auszuwählen, markieren Sie den gewünschten Eintrag im Listenfeld .
- Die Auswahl wird in die Liste übernommen ①.



- Um weitere ICD-Codes hinzuzufügen, wiederholen Sie den Vorgang.

Möchten Sie einen ICD-Code wieder aus der Liste entfernen, klicken Sie am rechten Rand auf das Symbol .

Die Übersicht der ICD10-Codes anzeigen

Einen Überblick zu den ICD-Codes finden Sie in *ICD-Baumdarstellung* ②.

- Klicken Sie auf ICD-Baumdarstellung ②.
- Um einen ICD-Code aus der Ansicht *ICD-Baumdarstellung* hinzuzufügen, wählen Sie den entsprechenden Eintrag.
- Klicken Sie auf *Ende*, um die Ansicht zu schließen.

Wann wird der Status *Erledigt* gesetzt?

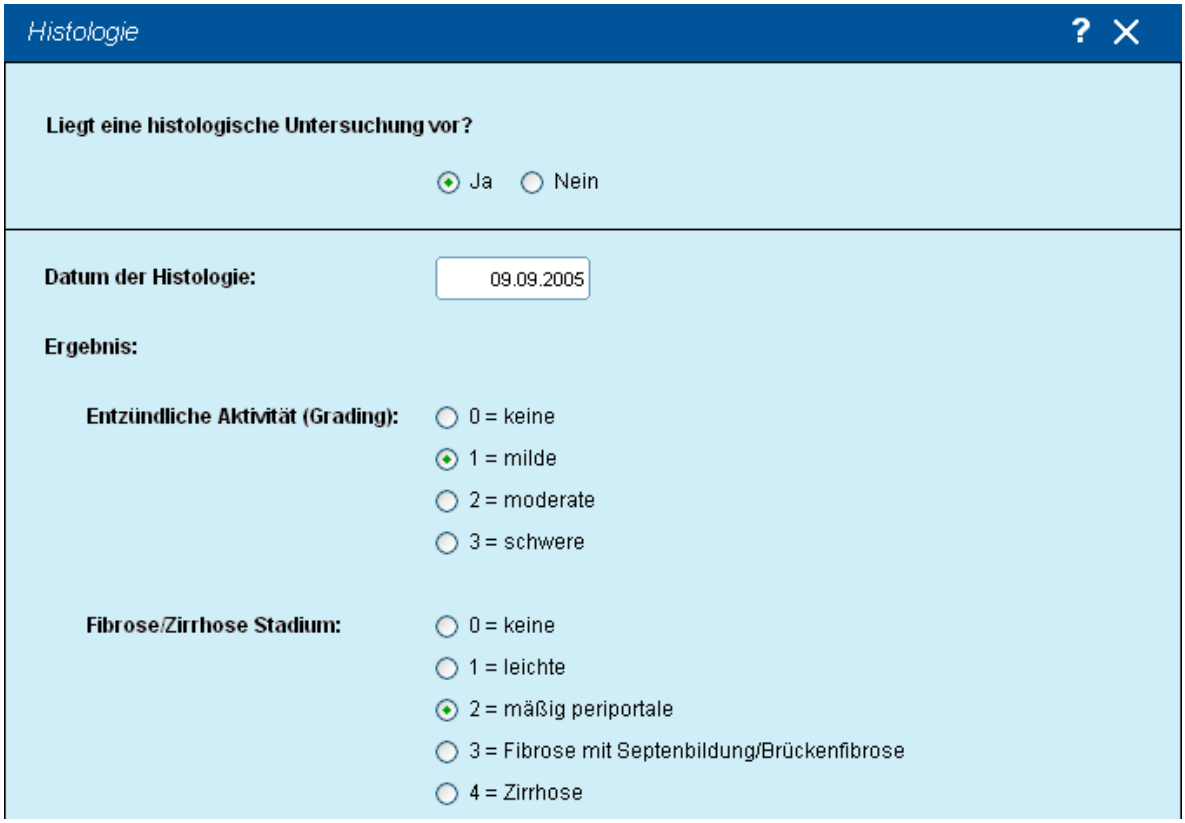
Setzen Sie den Status auf *Erledigt,* sobald Sie alle erforderlichen ICD-Codes zum somatischen Status des Patienten aufgenommen haben.

Hinweis
Sie können den Status auch auf *Erledigt* setzen, wenn kein ICD-Code vergeben werden soll. Ändern Sie den Status auch dann in *Erledigt*, wenn beispielsweise aufgrund mangelnder Symptome keine Notwendigkeit zur Vergabe eines ICD-Codes besteht.

Histologie

Sobald Ergebnisse der histologischen Untersuchungen vorliegen, können die Ergebnisse in das Formular eintragen werden. Die Eingaben in diesem Formular sind optional, also nicht zwingend notwendig.
Die Einordnung der histologischen Ergebnisse erfolgt nach Fibrosegrad und Stadium.

Tipp
Legen Sie im Bedarfsfall einen Ausdruck des Histologie-Erfassungsbogens der Überweisung an den Facharzt bei. Einen Ausdruck des leeren Formulars erreichen Sie über die Schaltfläche *Drucken*; die Patientendaten (Name und Geburtsdatum) werden auf dem Formular ausgedruckt.



Wann wird der Status *Erledigt* gesetzt?

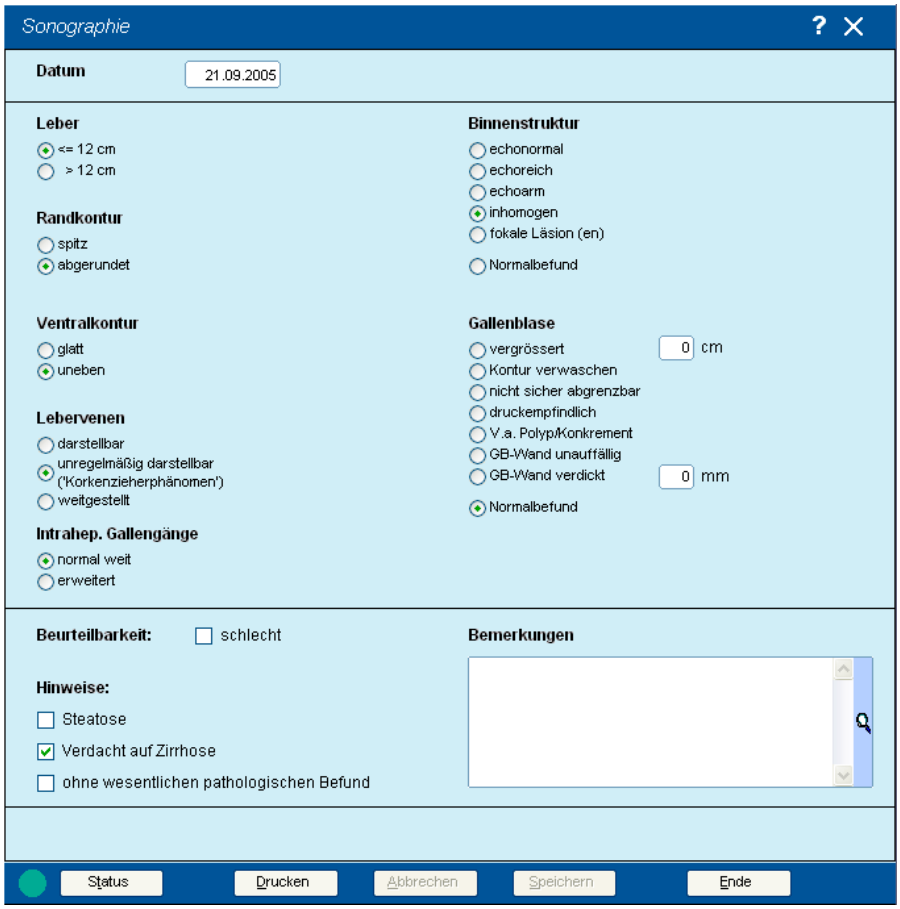
Wenn die erste Frage mit *Nein* beantwortet wurde, kann der Status *Erledigt* direkt gesetzt werden; bei *Ja* nach Eingabe und dem Speichern aller Daten.

Sonographie

Sobald die sonographischen Untersuchungen durchgeführt wurden und entsprechende Daten vorliegen, können die Ergebnisse in das Formular eintragen werden.

Tipp
Legen Sie im Bedarfsfall einen Ausdruck des Erfassungsbogens der Überweisung an den Facharzt bei. Einen Ausdruck des leeren Formulars erreichen Sie über die Schaltfläche *Drucken.*

Feld	Eingabehinweis
Datum	Tragen Sie hier das Erfassungsdatum ein.
Beurteilbarkeit schlecht *Bemerkungen* *Hinweise*	Ist eine Beurteilbarkeit der sonographischen Untersuchung nur schlecht möglich, aktivieren Sie das betreffende Feld. Geben Sie im Feld *Bemerkungen* die Gründe für die schlechte Beurteilbarkeit an und aktivieren Sie bei Bedarf unter *Hinweise* die entsprechenden Felder.



Wann wird der Status *Erledigt* gesetzt?

Nach Eingabe und dem Speichern aller Daten.

Therapieentscheidung

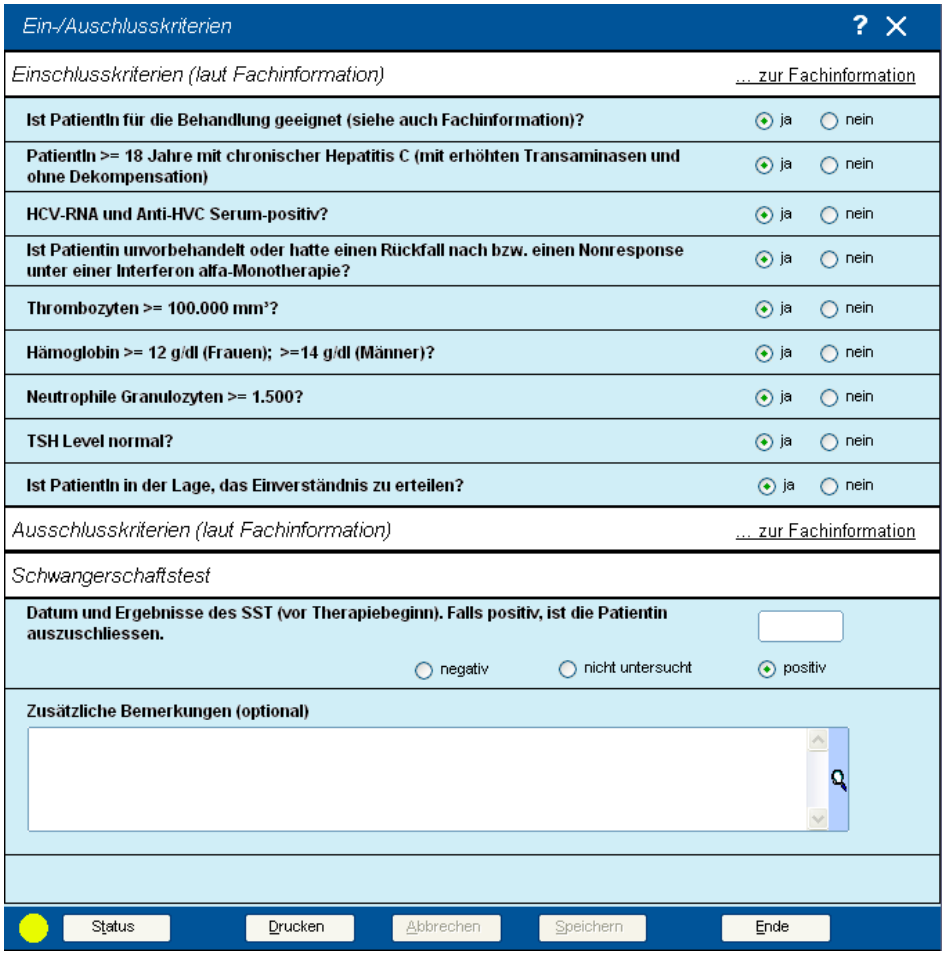
Ein-/Ausschlusskriterien

In diesem Formular geben Sie die Ein- bzw. Ausschlusskriterien an, anhand deren ermittelt wird, ob der Patient für die HCV-Behandlung geeignet ist. Die hier erfassten Informationen werden für die Indikationserstellung im Formular *Indikation Ja/Nein* ausgewertet.

Das Formular ist unterteilt in die Bereiche *Einschlusskriterien, Ausschlusskriterien* und - bei weiblichen Patienten - *Schwangerschaftstest*.

Durch Anklicken der Bereichsüberschriften können Sie die einzelnen Bereiche zur besseren Übersicht auf- bzw. zuklappen.

Für die Bereiche *Einschlusskriterien* und *Ausschlusskriterien* können Sie die entsprechenden Fachinformationen (Beipackzettel des Medikaments) aufrufen, indem Sie *zur Fachinformation* anklicken.


Ein-/Auschlusskriterien
Einschlusskriterien (laut Fachinformation)
... zur Fachinformation
Ist PatientIn für die Behandlung geeignet (siehe auch Fachinformation)?
PatientIn >= 18 Jahre mit chronischer Hepatitis C (mit erhöhten Transaminasen und ohne Dekompensation)
HCV-RNA und Anti-HVC Serum-positiv?
Ist Patientin unvorbehandelt oder hatte einen Rückfall nach bzw. einen Nonresponse unter einer Interferon alfa-Monotherapie?
Thrombozyten >= 100.000 mm³?
Hämoglobin >= 12 g/dl (Frauen); >=14 g/dl (Männer)?
Neutrophile Granulozyten >= 1.500?
TSH Level normal?
Ist PatientIn in der Lage, das Einverständnis zu erteilen?
ja
nein
Ausschlusskriterien (laut Fachinformation)
... zur Fachinformation
Schwangerschaftstest
Datum und Ergebnisse des SST (vor Therapiebeginn). Falls positiv, ist die Patientin auszuschliessen.
negativ
nicht untersucht
positiv
Zusätzliche Bemerkungen (optional)
Status
Drucken
Abbrechen
Speichern
Ende

Wann wird der Status *Erledigt* gesetzt?

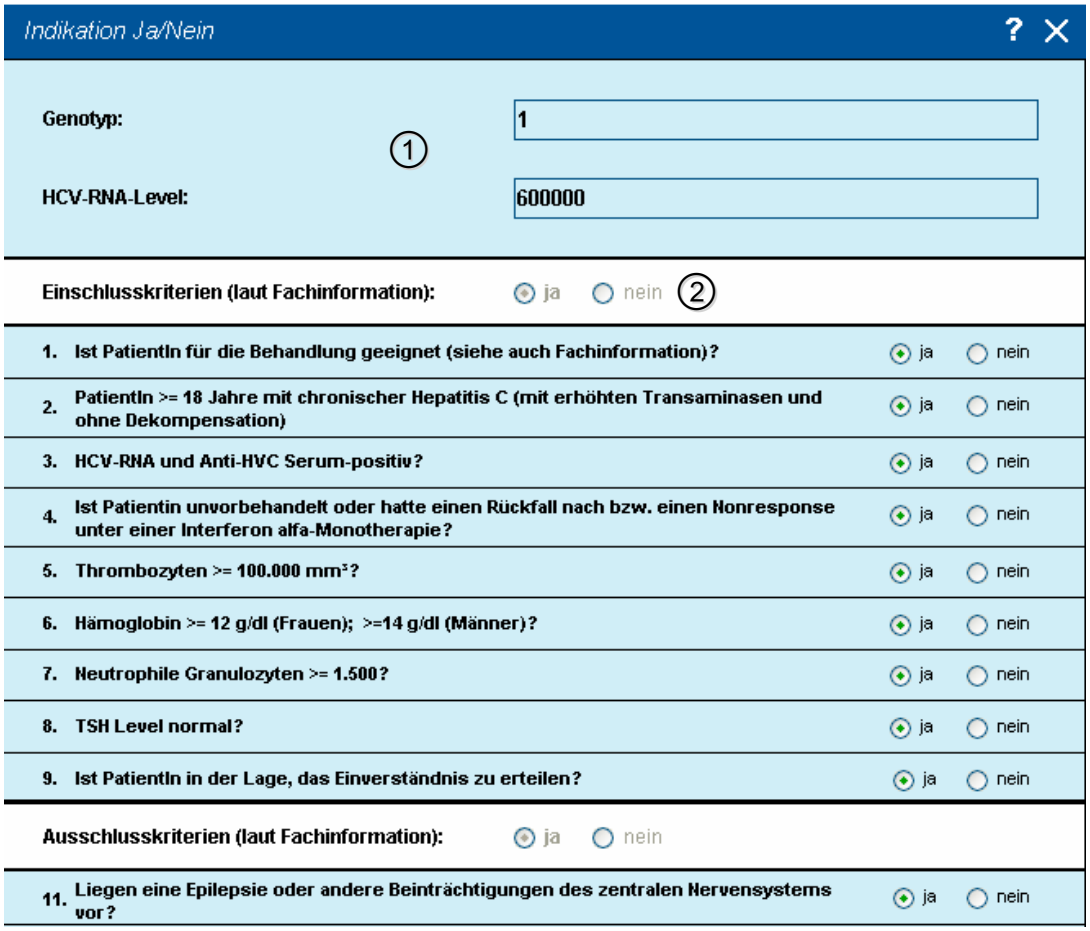
Nach Eingabe und dem Speichern aller Daten.

Indikation Ja/Nein

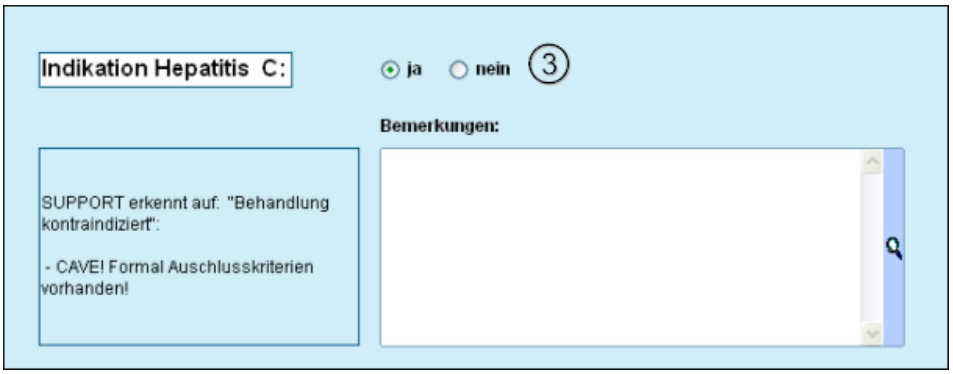
Im Formular *Indikation Ja/Nein* werden die Ein- und Ausschlusskriterien gewertet und die Therapieindikation festgestellt. Die Informationen sollen als Hilfe zur Therapieentscheidung dienen.

Die Entscheidung, wie die Ein- und Ausschlusskriterien gewichtet werden und ob eine Therapie durchgeführt wird, liegt in der Verantwortung des Arztes.

Im oberen Bereich des Formulars ① werden der Genotyp und das HCV-RNA-Level des Patienten angezeigt, im Bereich darunter ② die Übersicht der Ein- und Ausschlusskriterien. Diese Informationen werden aus anderen bereits ausgefüllten Formularen zusammengefasst, hier sind keine weiteren Eingaben notwendig.


Indikation Ja/Nein
Genotyp:
1
HCV-RNA-Level:
600000
①
Einschlusskriterien (laut Fachinformation):
ja
nein
②
1. Ist PatientIn für die Behandlung geeignet (siehe auch Fachinformation)?
2. PatientIn >= 18 Jahre mit chronischer Hepatitis C (mit erhöhten Transaminasen und ohne Dekompensation)
3. HCV-RNA und Anti-HVC Serum-positiv?
4. Ist PatientIn unvorbehandelt oder hatte einen Rückfall nach bzw. einen Nonresponse unter einer Interferon alfa-Monotherapie?
5. Thrombozyten >= 100.000 mm³?
6. Hämoglobin >= 12 g/dl (Frauen); >=14 g/dl (Männer)?
7. Neutrophile Granulozyten >= 1.500?
8. TSH Level normal?
9. Ist PatientIn in der Lage, das Einverständnis zu erteilen?
Ausschlusskriterien (laut Fachinformation):
11. Liegen eine Epilepsie oder andere Beinträchtigungen des zentralen Nervensystems vor?

- Im Bereich *Indikation Hepatitis C* stellen Sie anhand der Felder die Indikation fest ③.
- Im Feld *Bemerkungen* haben Sie die Möglichkeit, zusätzliche Hinweise und Anmerkungen zur Indikation einzugeben, beispielsweise, wenn die Behandlung trotz vorhandener Ausschlusskriterien erfolgen soll.



Wann wird der Status *Erledigt* gesetzt?

Nach dem Festlegen der Indikation und dem Speichern des Formulars.

Therapie

Im Formular *Therapie* wird die Therapieentscheidung getroffen und werden die Rahmendaten zur Therapie und die Medikation festgelegt.

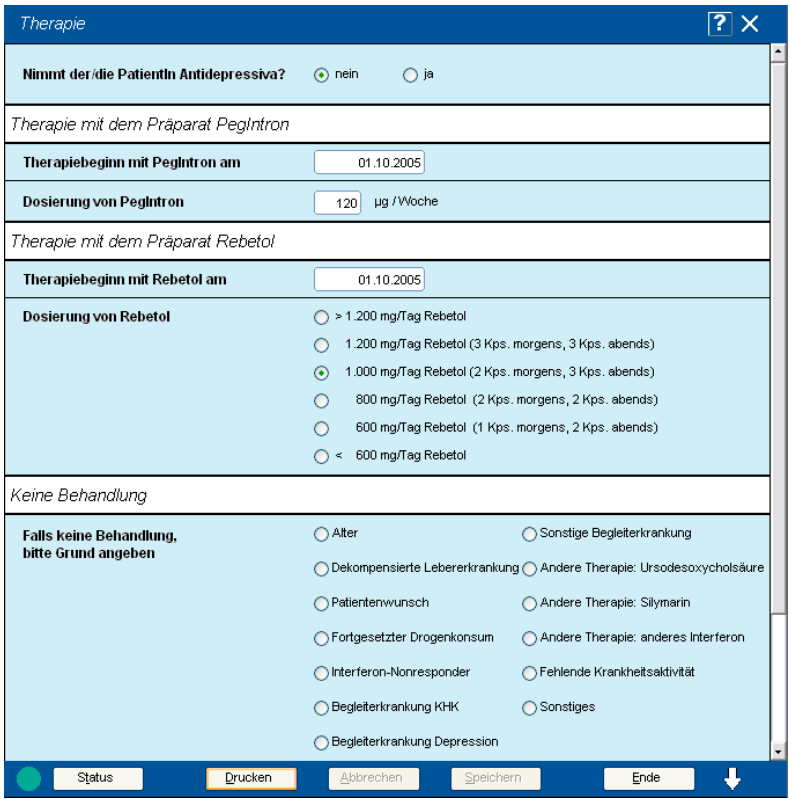
Auf Grund des bereits festgestellten Genotyps des Patienten und der Angaben aus dem aktuellen Formular wird das Therapiemonitoring sowie die Aufgabenverwaltung (abrufbar über das Menü TO DO) errechnet und aufgebaut.

Das eingegebene Datum für den Therapiebeginn wird das Startdatum (Woche 0) des Therapiemonitorings.

- Geben Sie Therapiebeginn und Dosierung für das Medikament *PegIntron*® ein.
- Geben Sie Therapiebeginn und Dosierung für das Medikament *Rebetol*® ein.

Hinweise
Wenn Sie den Therapiebeginn für ein Medikament festlegen, wird standardmäßig das andere Medikament auf den gleichen Termin gesetzt. Im Bedarfsfall können Sie manuell für das zweite Medikament einen anderen Termin festlegen. Die Information, ob der Patient Antidepressiva nimmt, erhalten Sie über das Formular *Begleitmedikation*.

Sollte trotz positiver Indikation in Ausnahmefällen keine Therapie erfolgen, geben Sie im Bereich *Keine Behandlung* die Gründe hierfür ein.



Wann wird der Status *Erledigt* gesetzt?

Nach Eingabe aller Daten und dem Speichern des Formulars.

5. Therapiemonitoring

Das *Therapiemonitoring* umfasst die komplette Verlaufsdokumentation einer Therapie mit PegIntron® und Rebetol®. SUPPORT generiert das Therapiemonitoring für einen Patienten, sobald die *Indikation* für eine Therapie gestellt und der *Therapiebeginn* festgelegt ist. Folgende Formulare stehen zur Dokumentation zur Verfügung:

- Behandlungsstatus
- Begleitmedikation
- Laborwerte
- Unerwünschte Ereignisse
- Psychiatrischer Status
- Quality of Life

Der Behandlungszeitraum

Abhängig vom Genotyp des Patienten wird ein Behandlungszeitraum von 24 oder 48 Wochen vorgegeben.

Genotyp	Behandlungsdauer	Nachbeobachtungstermin
1 oder 4	48 Behandlungswochen	72. Behandlungswoche
2 oder 3	24 Behandlungswochen	48. Behandlungswoche

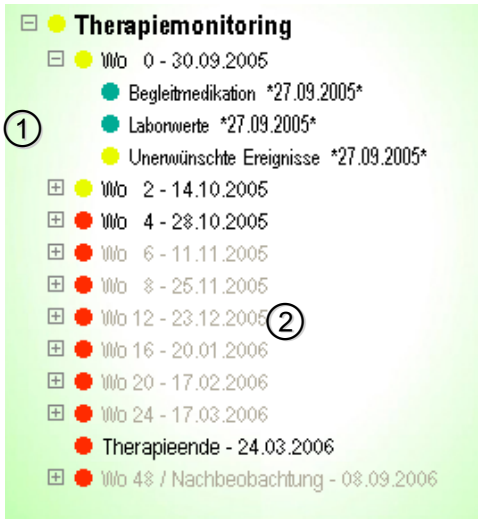
Was wird dokumentiert?

- die Anpassungen der Dosierung von **PegIntron®**, **Rebetol®** und den **Substitutionsmedikamenten**
- alle verabreichten **Medikamente** vom Beginn der Therapie bis zum Behandlungsende
- eine regelmäßige Beobachtung der **Laborwerte**
- **Komplikationen** im Therapieverlauf bis hin zum Abbruch der Behandlung
- eventuelle Veränderungen im **psychischen Befinden**
- das **allgemeine Wohlbefinden** vor und nach der Behandlung

Wie wird dokumentiert?

Für die einzelnen Behandlungswochen sind die Formulare ① hinterlegt, die zur Beobachtung des Therapieverlaufs in der jeweiligen Woche zu bearbeiten sind.

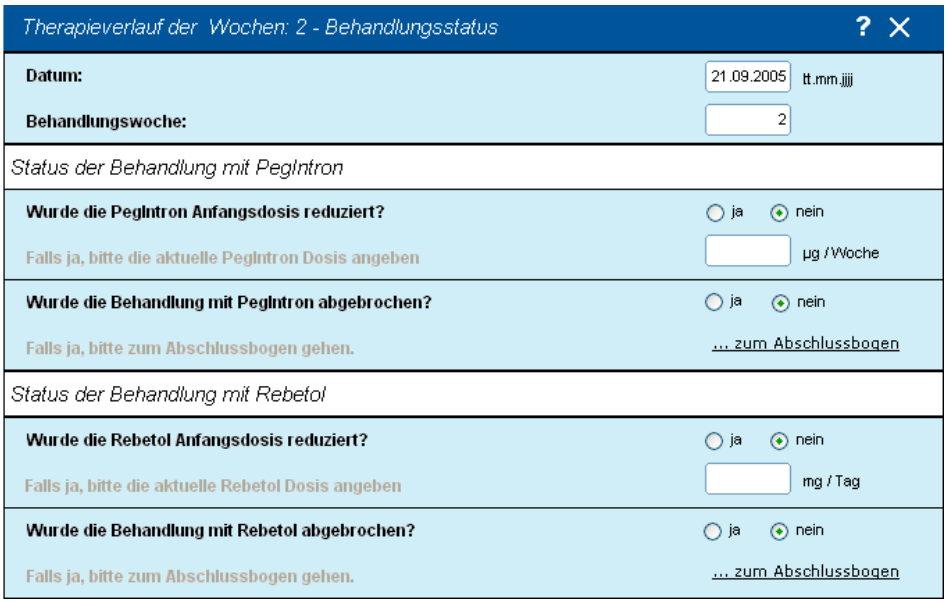
- Bearbeiten Sie die Formulare möglichst in der chronologischen Reihenfolge der Behandlungswochen.
- Sie können die Formulare der Folgewoche erst bearbeiten, wenn mindestens ein Formular der aktuellen Woche im Status *In Bearbeitung* steht.
- Wenn die Formulare einer Behandlungswoche noch nicht zur Bearbeitung frei gegeben sind, wird die Behandlungswoche grau hinterlegt ② dargestellt.
- Schließen Sie - wenn möglich - die Dokumentation einer Behandlungswoche ab, indem Sie alle Formulare auf den Status *Erledigt* setzen.



Behandlungsstatus

Mit dem Formular *Behandlungsstatus* notieren Sie Veränderungen in den Dosierungen von PegIntron®, Rebetol® und den Substitutionsmedikamenten.

Diese Angaben werden für **jede** Behandlungswoche dokumentiert.



Feld	Eingabehinweis
Behandlungswoche	▸ Geben Sie die Woche der Bearbeitung ein. Achten Sie darauf, dass die Woche im aktuellen Dokumentationszyklus liegt (z. B. bei Behandlungswoche 8 zwischen 4 und 11).
Wurde die Behandlung mit PegIntron® abgebrochen?	▸ Wenn Sie die Frage mit *Ja* beantworten, wechseln Sie *...zum Abschlussbogen.*
Wurde die Behandlung mit Rebetol® abgebrochen?	▸ Bearbeiten Sie den Abschlussbogen. ▸ Wechseln Sie zum Formular *Therapieende* und dokumentieren Sie den Abbruch der Behandlung.

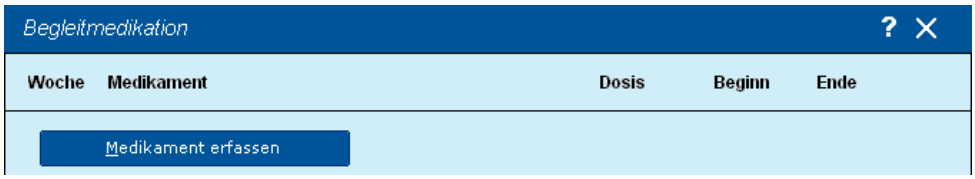
Wann wird der Status auf *Erledigt* gesetzt?

Speichern Sie Ihre Eingaben und setzen Sie den Status auf *Erledigt*.

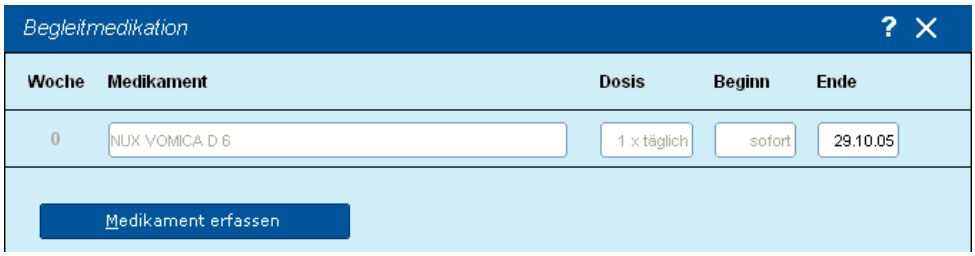
Begleitmedikation

In der *Begleitmedikation* wird die Medikation vom Behandlungsbeginn bis zum Therapieende erfasst und übersichtlich aufgelistet. Diese Angaben werden für **jede** Behandlungswoche dokumentiert.

- Um ein Medikament aufzunehmen, klicken Sie auf *Medikament erfassen*.



- Geben Sie anschließend
  - das Medikament
  - die Tagesdosis
  - den Beginn und - wenn zum gegenwärtigen Zeitpunkt möglich - das Ende der Medikation ein.



- Um ein weiteres Medikament zu erfassen, klicken Sie nochmals auf *Medikament erfassen*.

Möchten Sie ein Medikament wieder aus der Liste entfernen, klicken Sie am rechten Rand auf das Symbol . Dies gilt allerdings nur, wenn der Status *Erledigt* noch nicht gesetzt wurde.

Beim Speichern der Eingaben erhalten Sie eine Rückfrage, ob Sie unerwünschte Ereignisse in der Medikation dokumentieren möchten. Wenn Sie die Frage mit *Ja* beantworten, werden Sie zur Bearbeitung des Extrabogens für unerwünschte Ereignisse weitergeleitet.

Hinweis
Sie erfassen jeweils die Medikamente für die aktuelle Behandlungswoche. Es ist nicht möglich, rückwirkend Medikamente hinzuzufügen.

Medikation beenden

- Geben Sie das Datum, zu dem die Medikation beendet wurde bzw. wird in das Feld *Ende* ein.

Wann wird der Status *Erledigt* gesetzt?

Sie können den Status auf *Erledigt* setzen, wenn die Eintragungen vorgenommen wurden oder wenn keine Angaben zur Änderungen in der Medikation notwendig sind.

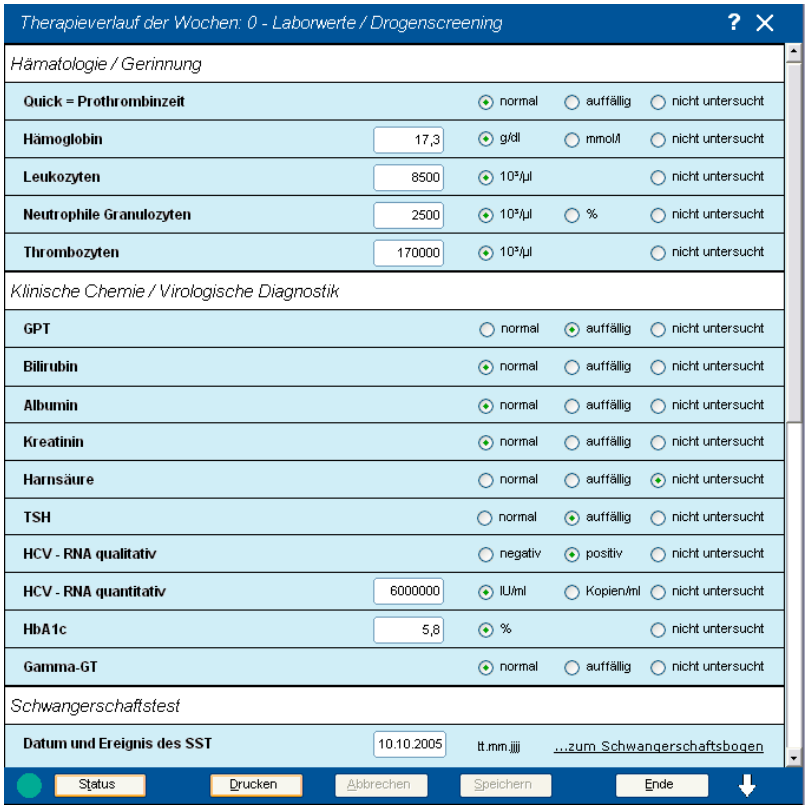
Laborwerte

Mit der Dokumentation der Laborwerte

- beobachten Sie, ob die Therapie mit PegIntron® und Rebetol® anschlägt und ein Therapieerfolg sichtbar wird
- führen Sie ein regelmäßiges Drogenscreening durch
- kontrollieren Sie weibliche Patienten (alle 8 Wochen) auf eine mögliche Schwangerschaft

Die Laborwerte werden für jede Behandlungswoche abgefragt. In regelmäßigen Abständen finden "große" Untersuchungen statt, die z. B. zusätzlich die Leberwerte kontrollieren:

- zu Beginn der Therapie (Woche 0)
- in der 4. Behandlungswoche (nur HCV - RNA qualitativ und quantitativ)
- in der 12. Behandlungswoche
- in der 24. Behandlungswoche
- in der 48. Behandlungswoche (Nachbeobachtungstermin für Genotyp 2 und 3)



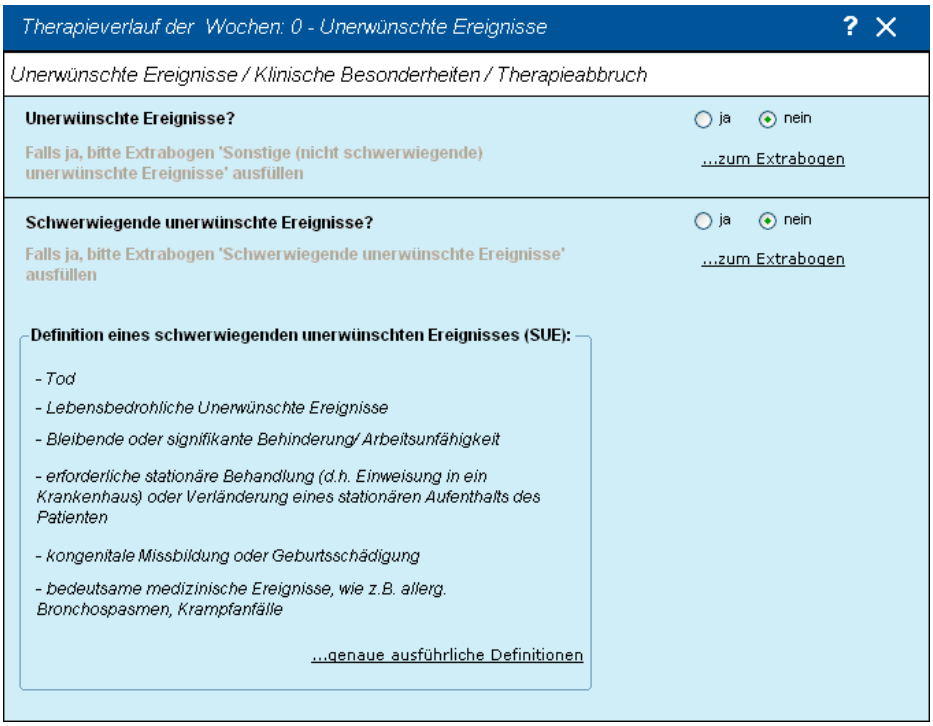
Wann wird der Status auf *Erledigt* gesetzt?

Wenn alle geforderten Laborwerte vorliegen, können Sie den Status auf *Erledigt* setzen.

Unerwünschte Ereignisse

Komplikationen im Therapieverlauf bis hin zu einem Abbruch der Behandlung notieren Sie im Formular *Unerwünschte Ereignisse*.

Dieses Formular bearbeiten Sie für **jede** Behandlungswoche.


Therapieverlauf der Wochen: 0 - Unerwünschte Ereignisse
Unerwünschte Ereignisse / Klinische Besonderheiten / Therapieabbruch
Unerwünschte Ereignisse?
ja
nein
Falls ja, bitte Extrabogen 'Sonstige (nicht schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse' ausfüllen
...zum Extrabogen
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse?
ja
nein
Falls ja, bitte Extrabogen 'Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse' ausfüllen
...zum Extrabogen
Definition eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE):
- Tod
- Lebensbedrohliche Unerwünschte Ereignisse
- Bleibende oder signifikante Behinderung/ Arbeitsunfähigkeit
- erforderliche stationäre Behandlung (d.h. Einweisung in ein Krankenhaus) oder Verländerung eines stationären Aufenthalts des Patienten
- kongenitale Missbildung oder Geburtsschädigung
- bedeutsame medizinische Ereignisse, wie z.B. allerg. Bronchospasmen, Krampfanfälle
...genaue ausführliche Definitionen

Feld	Eingabehinweis
Unerwünschte Ereignisse?	▸ Wechseln Sie *...zum Extrabogen*, wenn Sie die Frage mit *Ja* beantworten. ▸ Drucken Sie den Sie den Extrabogen zur Bearbeitung aus.
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse?	
Definition eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses (SUE):	▸ Klicken Sie auf den Link *…genaue ausführliche Definition*, um die Beschreibung anzuzeigen.

Hinweis
Beachten Sie, dass der Extrabogen ***Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse*** unbedingt **innerhalb von 24 Stunden** an die genannte Kontaktadresse von ***essex*** *pharma* (Fax: **0800 - 62731 - 380**) gesendet werden muss. Die Extrabögen ***Unerwünschte Ereignisse*** übergeben Sie spätestens zum Behandlungsabschluss nach dem Nachbeobachtungstermin an CompWare Medical (Fax: **06258 - 9492 - 21**).

Wann wird der Status auf *Erledigt* gesetzt?

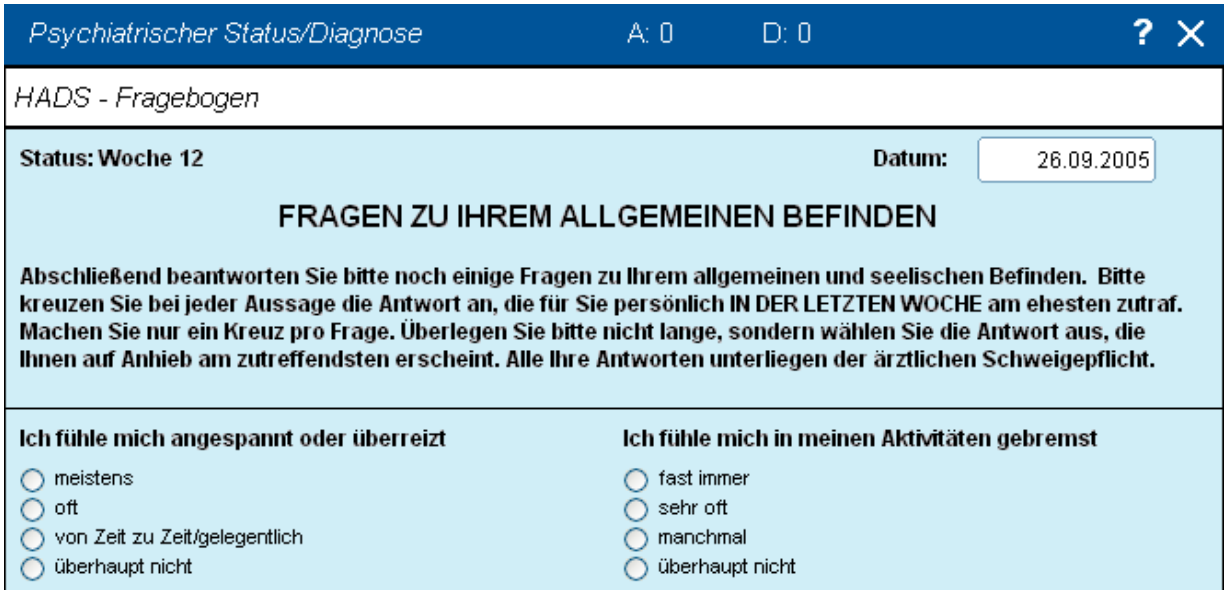
Bevor Sie den Status auf *Erledigt* setzen können, müssen Sie auf jeden Fall angeben, ob ein unerwünschtes bzw. schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis aufgetreten ist.

Psychiatrischer Status

Mit Hilfe eines standardisierten Fragebogens (HADS: Hospital Anxiety and Depression Scale) zur Selbstbeurteilung von Angst und Depressivität erfassen Sie den psychiatrischen Status des Patienten während des Therapieverlaufs.

Markieren Sie die Antworten des Patienten im Fragebogen.

- Führen Sie die Befragung durch oder
- lassen Sie den Fragebogen vom Patienten bearbeiten.


Psychiatrischer Status/Diagnose
A: 0
D: 0
HADS - Fragebogen
Status: Woche 12
Datum:
26.09.2005
FRAGEN ZU IHREM ALLGEMEINEN BEFINDEN
Abschließend beantworten Sie bitte noch einige Fragen zu Ihrem allgemeinen und seelischen Befinden. Bitte kreuzen Sie bei jeder Aussage die Antwort an, die für Sie persönlich IN DER LETZTEN WOCHE am ehesten zutraf. Machen Sie nur ein Kreuz pro Frage. Überlegen Sie bitte nicht lange, sondern wählen Sie die Antwort aus, die Ihnen auf Anhieb am zutreffendsten erscheint. Alle Ihre Antworten unterliegen der ärztlichen Schweigepflicht.
Ich fühle mich angespannt oder überreizt
meistens
oft
von Zeit zu Zeit/gelegentlich
überhaupt nicht
Ich fühle mich in meinen Aktivitäten gebremst
fast immer
sehr oft
manchmal
überhaupt nicht

Den psychiatrischen Status dokumentieren Sie

- in der Behandlungswoche 12
- in der Behandlungswoche 24
- in der Behandlungswoche 48 (Nachbeobachtungstermin für Genotyp 2 und 3)

Fragebogen ausdrucken

Die Druckversion des Fragebogens finden Sie unter dem Menü VORDRUCKE.

Hinweis
Zur Ermittlung des psychiatrischen Status im Therapieverlauf nutzen Sie immer das gleiche Formular - den *HADS-Fragebogen*, den der Patient auch schon zur Indikation beantwortet hat.

Quality of Life

Qualitiy of Life bedeutet, den Therapieverlauf hinsichtlich des allgemeinen Wohlbefindens zu beobachten. Die Beobachtung führen Sie mit Hilfe des hinterlegten Fragebogens zum allgemeinen Gesundheitszustand SF36 (Short-Form Health Survey) durch. Die Einschätzung erfolgt durch eine Selbstbeurteilung des Patienten.

Therapieverlauf der Wochen: 12 - Quality of Life

Fragebogen zum Allgemeinen Gesundheitszustand SF36

1.	Wie würden Sie Ihren Gesundheitszustand im allgemeinen beschreiben?	Ausge-zeichnet ○	Sehr gut ○	Gut ○	Weniger gut ○	Schlecht ○
2.	Im Vergleich zum vergangenen Jahr, wie würden Sie Ihren derzeitigen Gesundheitszustand beschreiben?	Derzeit viel besser ○	Derzeit etwas besser ○	Etwa wie vor einem Jahr ○	Derzeit etwas schlechter ○	Derzeit viel schlechter ○
Im folgenden sind einige Tätigkeiten beschrieben, die Sie vielleicht an einem normalen Tag ausüben.						
3.	Sind Sie durch Ihren derzeitigen Gesundheitszustand bei diesen Tätigkeiten eingeschränkt? Wenn ja, wie	Ja, stark eingeschränkt		Ja, etwas eingeschränkt		Weniger gut

Quality of Life dokumentieren Sie

- in der Behandlungswoche 12
- in der Behandlungswoche 24
- in der Behandlungswoche 48 (Nachbeobachtungstermin für Genotyp 2 und 3)

Fragebogen SF36 bearbeiten

Markieren Sie die Antworten des Patienten im Fragebogen.

- Führen Sie die Befragung durch oder
- lassen Sie den Fragebogen vom Patienten bearbeiten.

Fragebogen ausdrucken

Die Druckversion des Fragebogens finden Sie im Menü VORDRUCKE - SF36: QUALITY OF LIFE.

Wann wird der Status auf Erledigt gesetzt?

Nach der Bearbeitung des Fragebogens setzen Sie den Status auf *Erledigt*.

Die Behandlungswochen im Überblick

Behandlungswoche 0

Formular	Eingabehinweis
Behandlungsstatus	----------*
Begleitmedikation	Hat sich an der Medikation des Patienten etwas geändert?
Laborwerte	Übertragen Sie alle erforderlichen Laborwerte. Zu Behandlungsbeginn werden umfangreiche Ergebnisse der Laborwerte (z. B. der Leberwerte) verlangt. ▪ GPT ▪ Kreatinin ▪ Harnsäure ▪ TSH ▪ HCV-RNA qualitativ ▪ HCV-RNA quantitativ ▪ Gamma-GT Bei weiblichen Patienten geben Sie die Ergebnisse des Schwangerschaftstests ein.
Psychiatrischer Status	----------*
Quality of Life	----------*
Unerwünschte Ereignisse	Gibt es Komplikationen? Wenn ja, welche?

*(entfällt in dieser Behandlungswoche)

Behandlungswoche 2

Formular	Eingabehinweis
Behandlungsstatus	Geben Sie Veränderungen der Dosierung von PegIntron®, Rebetol® im Vergleich zum Therapiebeginn ein. Dokumentieren Sie Änderungen in der Substitutionsmedikation.
Begleitmedikation	Hat sich an der Medikation des Patienten etwas geändert? Sind Medikamente hinzugekommen oder wird eine der Medikationen beendet?
Laborwerte	Übertragen Sie alle erforderlichen Laborwerte.
Unerwünschte Ereignisse	Gibt es Komplikationen? Wenn ja, welche?
Psychiatrischer Status	----------*
Quality of Life	----------*

*(entfällt in dieser Behandlungswoche)

Behandlungswoche 4

Formular	Eingabehinweis
Behandlungsstatus	Geben Sie Veränderungen der Dosierung von PegIntron®, Rebetol® im Vergleich zum Therapiebeginn ein. Dokumentieren Sie Änderungen in der Substitutionsmedikation.
Begleitmedikation	Hat sich an der Medikation des Patienten etwas geändert? Sind Medikamente hinzugekommen oder wird eine der Medikationen beendet?
Laborwerte	Übertragen Sie alle erforderlichen Laborwerte. Beachten Sie, dass die Ergebnisse zu ▪ HCV-RNA qualitativ ▪ HCV-RNA quantitativ ermittelt werden.
Unerwünschte Ereignisse	Gibt es Komplikationen? Wenn ja, welche?
Psychiatrischer Status	----------*
Quality of Life	----------*

*(entfällt in dieser Behandlungswoche)

Behandlungswoche 6

Formular	Eingabehinweis
Behandlungsstatus	Geben Sie Veränderungen der Dosierung von PegIntron®, Rebetol® im Vergleich zum Therapiebeginn ein. Dokumentieren Sie Änderungen in der Substitutionsmedikation.
Begleitmedikation	Hat sich an der Medikation des Patienten etwas geändert? Sind Medikamente hinzugekommen oder wird eine der Medikationen beendet?
Laborwerte	Übertragen Sie alle erforderlichen Laborwerte.
Unerwünschte Ereignisse	Gibt es Komplikationen? Wenn ja, welche?
Psychiatrischer Status	----------*
Quality of Life	----------*

*(entfällt in dieser Behandlungswoche)

Behandlungswoche 8

Formular	Eingabehinweis
Behandlungsstatus	Geben Sie Veränderungen der Dosierung von PegIntron®, Rebetol® im Vergleich zum Therapiebeginn ein. Dokumentieren Sie Änderungen in der Substitutionsmedikation.
Begleitmedikation	Hat sich an der Medikation des Patienten etwas geändert? Sind Medikamente hinzugekommen oder wird eine der Medikationen beendet?
Laborwerte	Übertragen Sie alle erforderlichen Laborwerte. Beachten Sie, dass bei weiblichen Patienten das Ergebnis zum Schwangerschaftstest abgefragt wird.
Unerwünschte Ereignisse	Gibt es Komplikationen? Wenn ja, welche?
Psychiatrischer Status	----------*
Quality of Life	----------*

*(entfällt in dieser Behandlungswoche)

Behandlungswoche 12

Nach 12wöchiger Behandlungsdauer evaluieren Sie (Kontrolle der HCV-RNA), ob die Therapie mit PegIntron® und Rebetol® anspricht und entscheiden über eine Weiterbehandlung oder den Abbruch der Therapie.

Formular	Eingabehinweis
Behandlungsstatus	Prüfen Sie, ob Sie die Ausgangsdosierung von PegIntron®, Rebetol® und den Substitutionsmedikamenten übernehmen oder Anpassungen vornehmen.
Begleitmedikation	Hat sich an der Medikation des Patienten etwas geändert?
Laborwerte	In Woche 12 werden umfangreiche Ergebnisse der Laborwerte dokumentiert. Besonders wichtig ist die Kontrolle der HCV-RNA, um über den weiteren Therapieverlauf entscheiden zu können. Übertragen Sie alle erforderlichen Laborwerte und achten Sie auf die Werte zu ▪ GPT ▪ Kreatinin ▪ Harnsäure ▪ TSH ▪ HCV-RNA qualtitativ ▪ HCV-RNA quantitativ ▪ Gamma-GT
Psychiatrischer Status	Führen Sie die Befragung mit dem Patienten durch und notieren Sie Ihre Diagnose.
Quality of Life	Halten Sie die Ergebnisse zum allgemeinen Gesundheitszustand fest.
Unerwünschte Ereignisse	Gibt es Komplikationen? Wenn ja, welche?

Vorzeitiger Abbruch der Therapie

Wenn Sie feststellen, dass die Therapie bis zur 12. Woche nicht angesprochen hat, ist ein Abbruch der Behandlung zu diesem Zeitpunkt ratsam. Führen Sie folgende Schritte durch, um den Abbruch der Therapie in SUPPORT zu dokumentieren:

- Bearbeiten Sie das Formular *Therapieende* und setzen Sie den Status auf *Erledigt*.

Hinweis
Sobald Sie den Abbruch einer Therapie bestätigt haben, sind alle Formulare der nachfolgenden Behandlungswochen zur weiteren Bearbeitung gesperrt.

Behandlungswoche 16

Formular	Eingabehinweis
Behandlungsstatus	Geben Sie Veränderungen der Dosierung von PegIntron®, und Rebetol® im Vergleich zum Therapiebeginn ein. Dokumentieren Sie Änderungen in der Substitutionsmedikation.
Begleitmedikation	Hat sich an der Medikation des Patienten etwas geändert? Sind Medikamente hinzugekommen oder wird eine der Medikationen beendet?
Laborwerte	Übertragen Sie alle erforderlichen Laborwerte. Beachten Sie, dass bei weiblichen Patienten das Ergebnis zum Schwangerschaftstest abgefragt wird.
Unerwünschte Ereignisse	Gibt es Komplikationen? Wenn ja, welche?
Psychiatrischer Status	----------*
Quality of Life	----------*

*(entfällt in dieser Behandlungswoche)

Behandlungswoche 20

Formular	Eingabehinweis
Behandlungsstatus	Geben Sie Veränderungen der Dosierung von PegIntron® und Rebetol® im Vergleich zum Therapiebeginn ein. Dokumentieren Sie Änderungen in der Substitutionsmedikation.
Begleitmedikation	Hat sich an der Medikation des Patienten etwas geändert? Sind Medikamente hinzugekommen oder wird eine der Medikationen beendet?
Laborwerte	Übertragen Sie alle erforderlichen Laborwerte.
Unerwünschte Ereignisse	Gibt es Komplikationen? Wenn ja, welche?
Psychiatrischer Status	----------*
Quality of Life	----------*

*(entfällt in dieser Behandlungswoche)

Behandlungswoche 24

Formular	Eingabehinweis
Behandlungsstatus	Geben Sie Veränderungen der Dosierung von PegIntron® und Rebetol® im Vergleich zum Therapiebeginn ein. Dokumentieren Sie Änderungen in der Substitutionsmedikation.
Begleitmedikation	Hat sich an der Medikation des Patienten etwas geändert? Sind Medikamente hinzugekommen oder wird eine der Medikationen beendet?
Laborwerte	Übertragen Sie alle erforderlichen Laborwerte. In der 24. Behandlungswoche erfolgt eine Kontrolle des Therapieerfolgs über eine umfassende Auswertung der Laborwerte (z.B. der Leberwerte). Zusätzlich werden dazu dokumentiert: ▪ GPT ▪ Kreatinin ▪ Harnsäure ▪ TSH ▪ HCV-RNA qualitativ ▪ HCV-RNA quantitativ ▪ Gamma-GT Beachten Sie, dass bei weiblichen Patienten das Ergebnis zum Schwangerschaftstest abgefragt wird.
Unerwünschte Ereignisse	Gibt es Komplikationen? Wenn ja, welche?
Psychiatrischer Status	Kontrollieren Sie die Entwicklung des psychiatrischen Status mit Hilfe des hinterlegten Fragebogens.
Quality of Life	Halten Sie die Ergebnisse zum allgemeinen Gesundheitszustand fest.

Für die Genotypen 2 und 3 ist eine Therapiedauer von 24 Wochen vorgesehen. Die Studienmedikation mit PegIntron® und Rebetol® endet in der Regel mit der 24. Behandlungswoche.

Hinweis
Der nächste Behandlungstermin für die Patienten des Genotyps 2 und 3 ist der Nachbeobachtungstermin in der 48. Behandlungswoche.

Therapie verlängern

Sie haben die Möglichkeit, die Therapie nach Abschluss der vorgesehenen Behandlung individuell zu verlängern. Beachten Sie jedoch dabei, dass SUPPORT für die Folgewochen, die über den regulären Behandlungszeitraum hinausgehen, keine weiteren Formulare im *Therapiemonitoring* generiert.

- Geben Sie nach Abschluss der regulären Behandlung im Formular *Therapieende* ein neues Datum ein.

Ein Nachbeobachtungstermin wird automatisch 24 Wochen später gesetzt.

Behandlungswoche 32

Formular	Eingabehinweis
Behandlungsstatus	Geben Sie Veränderungen der Dosierung von PegIntron® und Rebetol® im Vergleich zum Therapiebeginn ein. Dokumentieren Sie Änderungen in der Substitutionsmedikation.
Begleitmedikation	Hat sich an der Medikation des Patienten etwas geändert? Sind Medikamente hinzugekommen oder wird eine der Medikationen beendet?
Laborwerte	Übertragen Sie alle erforderlichen Laborwerte. Beachten Sie, dass bei weiblichen Patienten das Ergebnis zum Schwangerschaftstest abgefragt wird.
Unerwünschte Ereignisse	Gibt es Komplikationen? Wenn ja, welche?
Psychiatrischer Status	----------*
Quality of Life	----------*

*(entfällt in dieser Behandlungswoche)

Behandlungswoche 36

Formular	Eingabehinweis
Behandlungsstatus	Geben Sie Veränderungen der Dosierung von PegIntron® und Rebetol® im Vergleich zum Therapiebeginn ein. Dokumentieren Sie Änderungen in der Substitutionsmedikation.
Begleitmedikation	Hat sich an der Medikation des Patienten etwas geändert? Sind Medikamente hinzugekommen oder wird eine der Medikationen beendet?
Laborwerte	Übertragen Sie alle erforderlichen Laborwerte. Es werden nur die Untersuchungsergebnisse im Bereich Klinische Chemie dokumentiert. Dazu gehören im Besonderen ▪ GPT ▪ Kreatinin ▪ Harnsäure ▪ TSH ▪ HCV-RNA qualitativ ▪ HCV-RNA quantitativ ▪ Gamma-GT
Unerwünschte Ereignisse	Gibt es Komplikationen? Wenn ja, welche?
Psychiatrischer Status	----------*
Quality of Life	----------*

*(entfällt in dieser Behandlungswoche)

Behandlungswoche 40

Formular	Eingabehinweis
Behandlungsstatus	Geben Sie Veränderungen der Dosierung von PegIntron®, Rebetol® im Vergleich zum Therapiebeginn ein. Dokumentieren Sie Änderungen in der Substitutionsmedikation.
Begleitmedikation	Hat sich an der Medikation des Patienten etwas geändert? Sind Medikamente hinzugekommen oder wird eine der Medikationen beendet?
Laborwerte	Übertragen Sie alle erforderlichen Laborwerte.
Unerwünschte Ereignisse	Gibt es Komplikationen? Wenn ja, welche?
Psychiatrischer Status	----------*
Quality of Life	----------*

*(entfällt in dieser Behandlungswoche)

Behandlungswoche 48

Formular	Eingabehinweis
Behandlungsstatus	Prüfen Sie, ob Sie die Ausgangsdosierung von PegIntron®, Rebetol® und den Substitutionsmedikamenten übernehmen oder Anpassungen vornehmen.
Begleitmedikation	Hat sich an der Medikation des Patienten etwas geändert?
Laborwerte	In Woche 48 werden umfangreiche Ergebnisse der Laborwerte dokumentiert. Übertragen Sie alle erforderlichen Laborwerte und achten Sie besonders auf die Werte ▪ GPT ▪ Kreatinin ▪ Harnsäure ▪ TSH ▪ HCV-RNA qualitativ ▪ HCV-RNA quantitativ ▪ Gamma-GT
Psychiatrischer Status	Führen Sie die Befragung mit dem Patienten durch und notieren Sie Ihre Diagnose.
Quality of Life	Halten Sie die Ergebnisse zum allgemeinen Gesundheitszustand fest.
Unerwünschte Ereignisse	Gibt es Komplikationen? Wenn ja, welche?

Nachbeobachtung für Genotyp 2 und 3

Die Therapie wurde in der 24. Behandlungswoche beendet. In der 48. Woche findet die Nachbeobachtung statt. Führen Sie folgende Schritte durch, um die Verlaufsdokumentation in SUPPORT abzuschließen:

- Bearbeiten Sie das Formular *Therapieende* und setzen Sie den Status auf *Erledigt*.
- Dokumentieren Sie den aktuellen Stand in den hinterlegten Formularen.

Therapieende für Genotyp 1 und 4

Für die Genotypen 1 und 4 ist eine Therapiedauer von 48 Wochen vorgesehen. Die Studienmedikation mit PegIntron® und Rebetol® endet in der Regel mit der 48. Behandlungswoche.

Hinweis
Der nächste Behandlungstermin für die Patienten des Genotyps 1 und 4 ist der Nachbeobachtungstermin in der 72. Behandlungswoche.

Therapie verlängern

Sie haben die Möglichkeit, die Therapie nach Abschluss der vorgesehenen Behandlung individuell zu verlängern. Beachten Sie jedoch dabei, dass SUPPORT für die Folgewochen, die über den regulären Behandlungszeitraum hinausgehen, keine weiteren Formulare im *Therapiemonitoring* generiert.

- Geben Sie nach Abschluss der regulären Behandlung im Formular *Therapieende* ein neues Datum ein.

Ein Nachbeobachtungstermin wird automatisch 24 Wochen später gesetzt.

6. Behandlungsabschluss

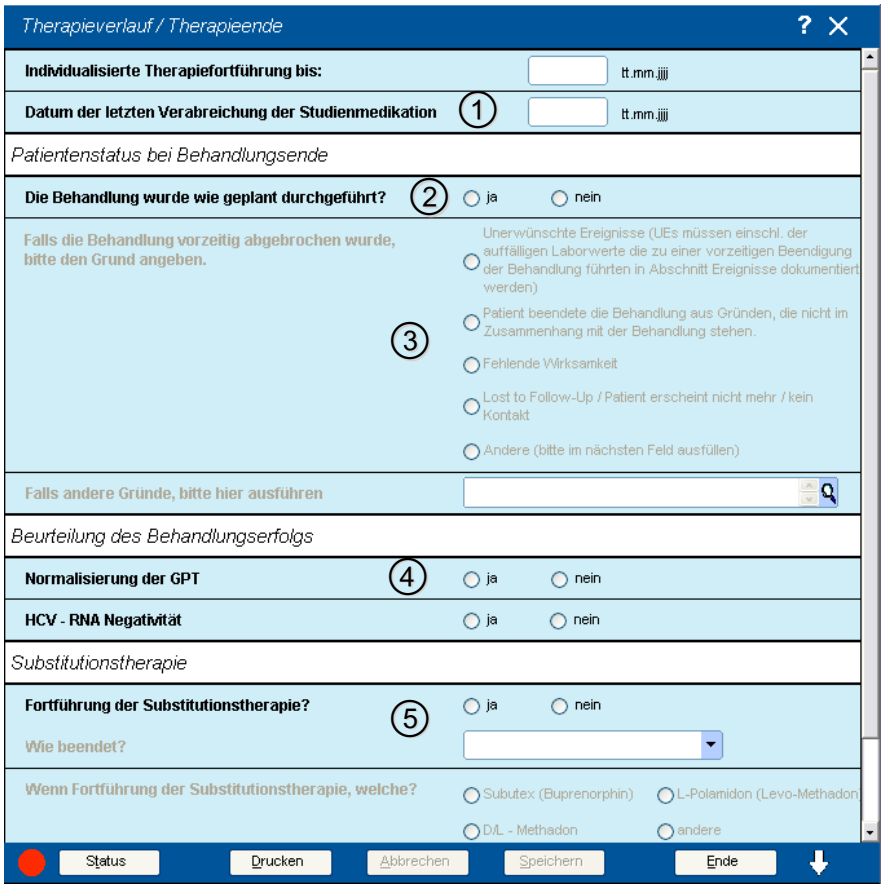
Therapieende

Mit der Bearbeitung dieses Formulars dokumentieren Sie

- das Ende einer planmäßig verlaufenden Therapie
- den vorzeitigen Abbruch der Therapie

Therapieende dokumentieren

- Geben Sie an, wann die letzte Studienmedikation verabreicht wurde ①.
- Bestätigen Sie, dass die Therapie planmäßig verlaufen ist ②.
- Ergänzen Sie die Angaben zum Behandlungserfolg ④ und dem Status der Substitution ⑤.
- Speichern Sie Ihre Angaben und setzen Sie das Formular in den Status *Erledigt*.



Therapieabbruch dokumentieren

- Geben Sie an, wann die letzte Studienmedikation verabreicht wurde ①.
- Bestätigen Sie, dass die Therapie **nicht** planmäßig verlaufen ist ②.
- Geben Sie den Grund für den vorzeitigen Abbruch der Therapie an ③.
- Speichern Sie Ihre Angaben und setzen Sie das Formular in den Status *Erledigt*.

Alle noch offenen Behandlungswochen werden auf automatisch auf *Erledigt* gesetzt und die Behandlung gilt als abgeschlossen.

Therapie individuell verlängern

Unter bestimmten Umständen kann es sein, dass Sie es für sinnvoll erachten die Therapie über den regulären Behandlungszeitraum zu verlängern.

- Geben Sie im Feld *Individualisierte Therapiefortführung bis:* das Datum für das vorgesehene Ende der Therapie ein.
- Speichern Sie die Eingabe und schließen Sie das Formular Therapieende. Die komplette Bearbeitung des Formulars erfolgt nach Ablauf der individuell fortgesetzten Behandlung.

Der Nachbeobachtungstermin wird automatisch 24 Wochen nach dem individuellen Therapieende gesetzt.

Hinweis
Im Rahmen der Studie zur Qualitätssicherung in der HCV-Therapie mit PegIntron® und Rebetol® bei substituierten Patienten werden keine Daten berücksichtigt, die über den regulären Behandlungszeitraum hinausgehen. Im Fall einer Therapieverlängerung generiert SUPPORT keine weiteren Behandlungswochen zur Dokumentation.

Nachbeobachtung und Follow Up

Im Rahmen der Therapie mit der Studienmedikation PegIntron® und Rebetol® beenden Sie die Verlaufsdokumentation mit der Nachbeobachtung und den Angaben zum Behandlungserfolg.

Führen Sie folgende Schritte durch, um die Verlaufsdokumentation in SUPPORT abzuschließen:

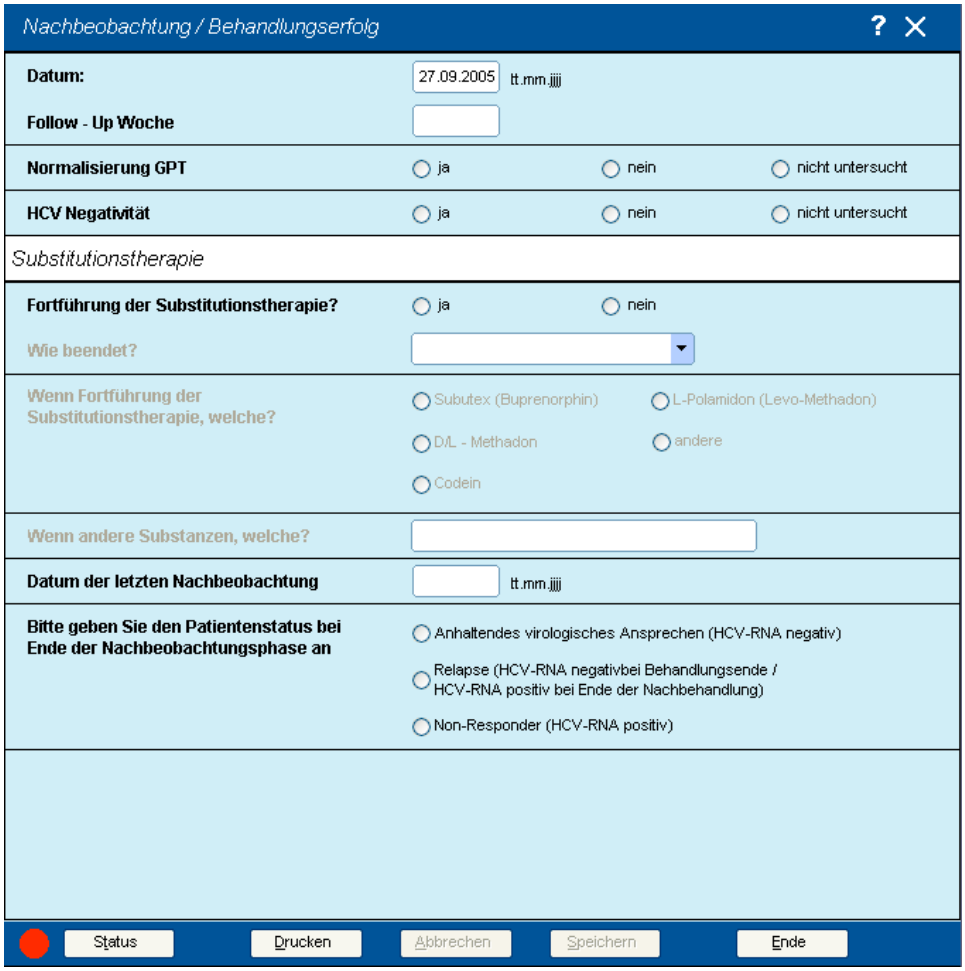
- Dokumentieren Sie den aktuellen Stand in den hinterlegten Formularen.

Formular	Eingabehinweis
Behandlungsstatus	Prüfen Sie den aktuellen Behandlungsstatus.
Begleitmedikation	Hat sich an der Medikation des Patienten etwas geändert?
Laborwerte	Übertragen Sie alle erforderlichen Laborwerte. Emessen Sie den Therapieerfolg durch die Kontrolle der Werte: ▪ GPT ▪ Kreatinin ▪ Harnsäure ▪ TSH ▪ HCV-RNA qualitativ ▪ HCV-RNA quantitativ ▪ Gamma-GT
Psychiatrischer Status	Führen Sie die Befragung mit dem Patienten durch und notieren Sie Ihre Diagnose.
Quality ofLife	Halten Sie die Ergebnisse zum allgemeinen Gesundheitszustand fest.
Unerwünschte Ereignisse	Gibt es Komplikationen? Wenn ja, welche?
Follow Up	Ergänzen Sie die Angaben zum Follow Up

Sie können die Nachbeobachtung erst zu dem im Strukturbaum angegebenen Termin durchführen.

Der Behandlungserfolg (Follow Up)

Den Behandlungserfolg dokumentieren Sie im Formular *Follow Up*.



Feld	Eingabehinweis
Follow - Up Woche	Geben Sie das Bearbeitungsdatum ein.
Datum der letzten Nachbeobachtung	Geben Sie das Datum der letzten Nachbeobachtung ein

Hinweis
Der Datensatz zu einer Verlaufsdokumentation kann erst zur Auswertung versendet werden, wenn die Bearbeitung der Formulare *Therapieende* und der *Nachbeobachtung* abgeschlossen ist und alle Formulare der einzelnen Behandlungswochen in den Status *Erledigt* gesetzt wurden.

Datenübertragung zur wissenschaftlichen Auswertung

Patientendaten zur wissenschaftlichen Auswertung übertragen

Im Rahmen der Studie SUPPORT als Projekt der ***essex** pharma* GmbH werden die in SUPPORT dokumentierten Falldaten **monatlich** übertragen und ausgewertet. Die Behandlungsdaten werden anonymisiert weitergegeben dienen der wissenschaftlichen Auswertung zur Hepatitis-C-Therapie im Rahmen der integrierten Substitutionsbehandlung.

Beachten Sie, dass nur die Daten exportiert werden können, bei denen die Formulare den Status *Erledigt* besitzen.

- Rufen Sie den Menübefehl AUSWERTUNGEN - PATIENTENDATEN EXPORTIEREN auf.
- Klicken Sie auf die Schaltfläche *Export starten*.
- Über die Schaltfläche *Transfer-Ordner öffnen* bzw. den Menübefehl AUSWERTUNGEN - EXPORTORDNER ÖFFNEN haben Sie direkten Zugriff auf den Ordner, in dem sich die aktuelle Auswertungsdatei befindet. Sie können die Datei beispielsweise auf ein Übergabemedium kopieren oder an eine Mail anhängen. Eine Mail mit der Datei als Anhang erzeugen Sie schnell, indem Sie einen **Rechts**klick auf die Datei ausführen und den Befehl SENDEN AN - E-MAIL-EMPFÄNGER auswählen.

Die Meldebögen übertragen

Die als Meldebögen hinterlegten Vordrucke *Schwangerschaft Beginn / Ende*, *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* übergeben Sie per Fax an

***essex** pharma* GmbH
Arzneimittelsicherheit
Fax: 0800 - 62731 - 380

Hinweis
Beachten Sie, dass die Weitergabe der Extrabögen *Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse* unbedingt innerhalb von **24 Stunden** erfolgen muss.

Die als Meldebögen hinterlegten Vordrucke *Unerwünschte Ereignisse* senden Sie an

CompWare Medical GmbH
SUPPORT Service
Robert-Bunsen-Str. 4

D-64579 Gernsheim

Fax: 06258 - 9492 - 21

Hinweis
Die Extrabögen *Unerwünschte Ereignisse* sollen spätestens zum Behandlungsabschluss des Patienten (nach dem Nachbeobachtungstermin) an CompWare Medical per Fax bzw. auf dem Postweg übergeben werden.

7. Aufgabenübersicht (To Do)

Die Liste der offenen Aufgaben

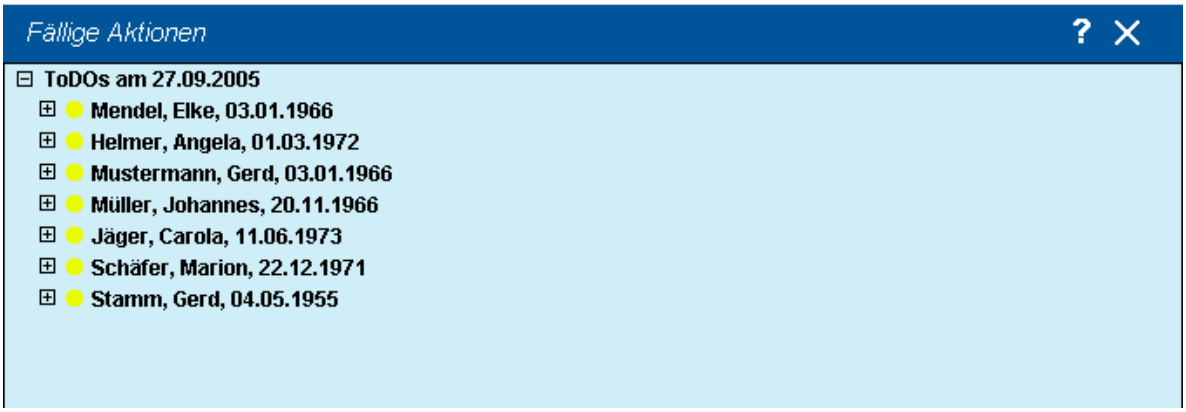
In SUPPORT ist eine Aufgabenübersicht integriert, die Sie über das Menü TO DO aufrufen können. Sie erhalten dort eine Liste der fälligen Aufgaben für die SUPPORT-Patienten. Von der Aufgabenübersicht können Sie direkt in die passenden Formulare wechseln, um eine Aufgabe zu bearbeiten.

Die automatische Bereitstellung der Aufgabenliste erfolgt in zwei Phasen:

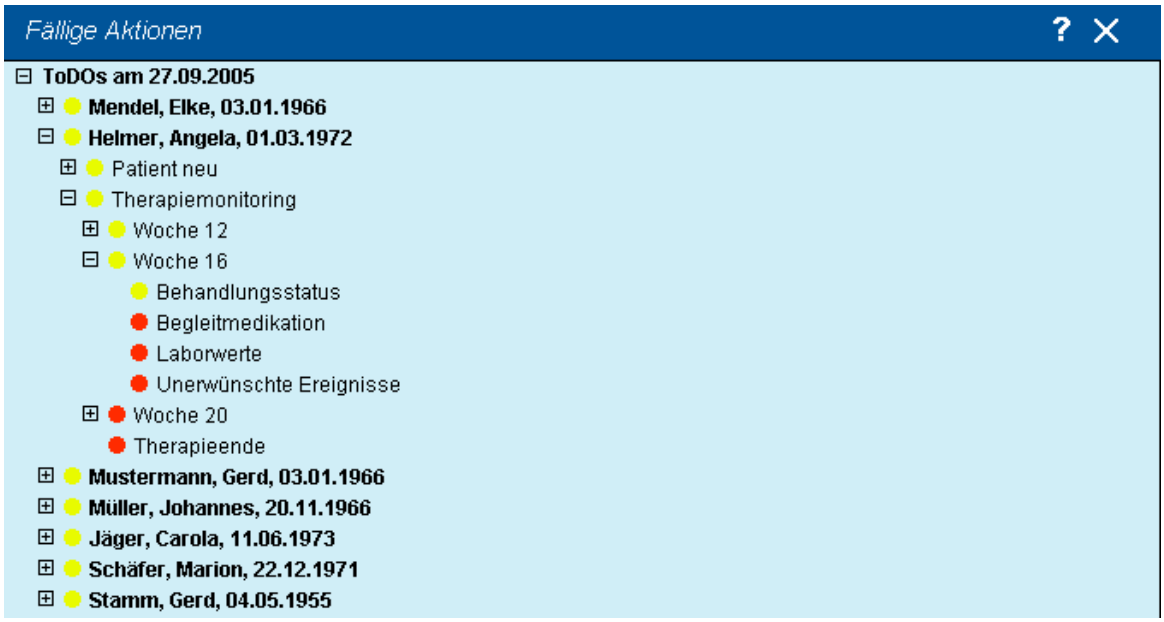
- Sobald ein neuer Patient angelegt bzw. aktiviert wird, wird die Aufgabenliste für den Bereich Patientenerfassung und Indikation (*Patient Neu*) erstellt.
- Sobald die Therapieentscheidung getroffen wurde, wird parallel zum Aufbau des *Therapiemonitoring* die dazu gehörende Aufgabenliste erstellt.

Fällige Aufgaben bearbeiten

- Klicken Sie auf das Menü TO DO, um die Aufgabenübersicht aufzurufen. Sie sehen nun die Liste der Patienten, bei denen Aufgaben offen sind.



- Klicken Sie auf den Namen des Patienten.
- Klicken Sie auf die Bereiche bzw. Unterebenen (z. B. *Patient neu, Therapiemonitoring, Woche),* bis die Liste der fälligen Aktionen angezeigt wird.
- Um zur Bearbeitung des entsprechenden Formulars zu gelangen, klicken Sie die fällige Aufgabe an.



In der Aufgabenliste werden nur die noch offenen Aktionen (rote und gelbe Markierung) angezeigt, die bereits abgeschlossenen (Status: *Erledigt*) sind in dieser Liste nicht vorhanden.

Anhänge

Beurteilung und Meldung von unerwünschten Ereignissen

Unter einem unerwünschten Ereignis (UE) ist jedes ungünstige medizinische Vorkommnis zu verstehen, das bei einem Patienten auftritt, dem ein Arzneimittel, ein Biologikum oder ein Medizinprodukt (unabhängig von der jeweils gewählten Dosis) verabreicht wurde, das aber nicht notwendigerweise in einem ursächlichen Zusammenhang mit der Therapie stehen muss. Ein UE ist sowohl jede neu aufgetretene Erkrankung als auch jede Verschlimmerung einer bereits bestehenden Erkrankung. Als UEs gelten auch das Eintreten einer Schwangerschaft (auch wenn diese nicht unbedingt unerwünscht ist), eine absichtliche oder versehentliche Überdosierung, Missbrauch oder das Auftreten von Entzugssymptomen nach Absetzen sowie das Ausbleiben einer pharmakologischen oder biologischen therapeutischen Wirkung.

Alle bei einem Patienten aufgetretenen UEs sollten sowohl in der Krankenakte des Patienten als auch im AWB-Dokumentationsbogen festgehalten werden. Bei jedem UE wird das Datum seines Auftretens und Abklingens, sein Schweregrad sowie der Zusammenhang zum verabreichten Arzneimittel dokumentiert. Der Schweregrad eines UE wird anhand spezifischer Richtlinien (**Abschnitt 7.7.2.2.1**) bestimmt. Desgleichen werden für jedes UE jegliche Therapiemaßnahmen sowie etwaige Folgen dokumentiert (z.B. stationäre Behandlung, Abbruch der Therapie, usw.).

Die Patienten werden vom behandelnden Arzt auf Anzeichen eines UE hin befragt und/oder untersucht. Die Befragung von Patienten im Hinblick auf das mögliche Auftreten von unerwünschten Ereignissen wird dabei allgemein gehalten, z.B.: „Wie geht es Ihnen, seitdem Sie das letzte Mal untersucht wurden?" Dem Patienten wird weder das Vorhandensein noch das Fehlen von spezifischen UEs suggeriert.

Beurteilung des Schweregrades des unerwünschten Ereignisses und des Zusammenhangs mit dem Arzneimittel

Die Beurteilung des Schweregrades eines unerwünschten Ereignisses sollte durch einen medizinisch entsprechend qualifizierten Arzt erfolgen.

Der Schweregrad der UEs wird gemäß der folgenden Definitionen beurteilt:

Leicht:	Auffälligkeit, Symptom oder Ereignis wird zwar wahrgenommen, jedoch gut toleriert;
Mäßig:	Beschwerden, die die normale Aktivität beeinträchtigen und möglicherweise eine Intervention erforderlich machen;
Schwer:	der klinische Status des Patienten ist in signifikanter Weise beeinträchtigt, die normale Aktivität ist nicht mehr möglich, eine Intervention ist erforderlich;
Lebensbedrohlich:	unmittelbare Lebensgefahr.

Ein medizinisch entsprechend qualifizierter Arzt muss anhand der verfügbaren Informationen und entsprechend der folgenden Richtlinien den Zusammenhang eines jeden UE mit dem Einsatz des Arzneimittels beurteilen:

Zusammenhang unwahrscheinlich:	Ereignis steht nicht in zeitlichem Zusammenhang mit dem Arzneimittel bzw. die Ursache für das Ereignis wurde identifiziert bzw. das Arzneimittel, Biologikum oder Medizinprodukt kommt nicht als Ursache für das UE in Betracht;
Zusammenhang möglich:	Ereignis steht in zeitlichem Zusammenhang mit dem Arzneimittel, ist wahrscheinlich aber auf andere Gründe zurückzuführen; eine Beteiligung des Arzneimittels, Biologikums oder Medizinproduktes kann allerdings nicht ausgeschlossen werden;
Zusammenhang wahrscheinlich:	Ereignis steht in zeitlichem Zusammenhang mit dem Arzneimittel, andere Gründe für das UE sind zwar möglich, aber unwahrscheinlich.

Die Beurteilung einer unerwünschten Arzneimittelwirkung als „erwartet“ bzw. „unerwartet“ erfolgt anhand der aktuellen Fachinformation (Referenzdokument).

Überwachung unerwünschter Ereignisse

Patienten, bei denen UEs aufgetreten sind, werden - je nach Ermessen des behandelnden Arztes - anhand einschlägiger klinischer Untersuchungen und Labortests überwacht. UEs, die nach Abschluss der AWB noch anhalten, sollten dem Hausarzt mitgeteilt werden, der dann die Notwendigkeit einer weiteren medizinischen Versorgung bestimmt und diese gewährleistet.

Alle Maßnahmen und alle Ergebnisse, die im Rahmen der Nachuntersuchungen erhoben werden, sollten ggf. auf der entsprechenden Seite im Beobachtungsbogen sowie in der Krankenakte des Patienten festgehalten werden. Labormedizinische Ergebnisse, die im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen erhoben werden, werden der Krankenakte des Patienten beigefügt.

Die Abteilung Arzneimittelsicherheit der ***essex*** *pharma* behält sich vor, die o.g. Informationen ggf. im Rahmen der weiteren Bearbeitung des UEs anzufordern.

Bekannte unerwünschte Ereignisse, die im Zusammenhang mit der Grunderkrankung des Patienten stehen

UEs, die eindeutig im Zusammenhang mit der/den Grunderkrankung(en) des Patienten stehen, sollten nicht als UEs im Rahmen dieser AWB erfasst werden.

Bekannte potenzielle Toxizitäten des Arzneimittels

Konsultieren Sie die aktuelle Fachinformation für alle zusätzlichen Informationen zu aktuell bekannten UEs. Die in diesem Abschnitt erwähnten UEs müssen, unabhängig von ihrer Ursache, in der Krankenakte des Patienten und im Beobachtungsbogen festgehalten werden.

Definition eines schwerwiegenden unerwünschten Ereignisses

Ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis (SUE) ist jedes Ereignis, das, unabhängig von der jeweils gewählten Dosis, nach Anwendung eines Arzneimittels, Biologikums oder Medizinproduktes auftritt und eines der folgenden Ergebnisse nach sich zieht:

- Tod
- lebensbedrohliches UE (d.h. ein Ereignis, infolge dessen der Patient aus Sicht der Person, die dieses Ereignis als erste meldet, einer unmittelbaren Lebensgefahr ausgesetzt ist)
- bleibende oder signifikante Behinderung/Arbeitsunfähigkeit
- erforderliche stationäre Behandlung (d.h. Einweisung in ein Krankenhaus) oder Verlängerung eines stationären Aufenthalts des Patienten
- kongenitale Missbildung oder Geburtsschädigung

Darüber hinaus können **bedeutsame medizinische Ereignisse**, auch wenn sie nicht den Tod des Patienten zur Folge haben, nicht lebensbedrohlich sind bzw. keine stationäre Behandlung erforderlich machen, als schwerwiegende unerwünschte Ereignisse eingestuft werden, wenn diese den Patienten gemäß einer angemessenen medizinischen Beurteilung gefährden und eine medizinische bzw. chirurgische Intervention erforderlich ist, um die in dieser Definition aufgeführten Folgen zu verhindern.

Beispiele für derartige medizinisch bedeutsame Ereignisse sind allergische Bronchospasmen, die eine intensive medizinische Betreuung entweder in der Notaufnahme eines Krankenhauses oder zu Hause erforderlich machen, Blutdyskrasien oder Krampfanfälle, die nicht stationär behandelt werden müssen, oder das Auftreten einer Medikamentenabhängigkeit oder eines Medikamentenmissbrauchs.

Darüber hinaus müssen alle Laborwertveränderungen gemeldet werden, die medizinisch bedeutsam sind und die Kriterien für ein SUE erfüllen.

Bei etwaigen Zweifeln, ob ein UE als schwerwiegendes UE oder als nicht schwerwiegendes UE zu erachten ist, sollte das UE als schwerwiegendes UE betrachtet werden.

Alle SUEs, ob diese nun im Zusammenhang mit dem verabreichten Arzneimittel stehen bzw. erwartet waren oder nicht, **müssen** vom behandelnden Arzt oder einem entsprechend qualifizierten Vertreter **innerhalb eines Werktages (24 Stunden) nach dem erstmaligen Bekanntwerden des Ereignisses** per Fax auf dem vorgesehenen Formular für schwerwiegende unerwünschte Ereignisse der ***essex*** *pharma* gemeldet werden, und zwar unter folgender Adresse:

essex *pharma* GmbH
Abteilung Arzneimittelsicherheit
Thomas-Dehler-Str. 27
81737 München
Fax: 0800 6 27 31 380 oder (089) 6 27 31-380
Tel: 0800 6 27 31 395 oder (089) 6 27 31-395

Neben der AWB-Nummer und dem Arzneimittel sollte der Bericht die folgenden Informationen enthalten:

- Angaben zum behandelnden Arzt: Name, Adresse und Telefonnummer
- demographische Daten des Patienten (Initialen, Patientennummer, Alter, Geschlecht)
- Dosierung des Arzneimittels, Beginn und Ende der Verabreichung
- Beschreibung des unerwünschten Ereignisses / der unerwünschten Ereignisse sowie Zeitpunkt des Auftretens und aktueller Zustand des Patienten
- Behandlung des unerwünschten Ereignisses / der unerwünschten Ereignisse
- Kausalitätsbewertung durch den behandelnden Arzt

Das Dokument sollte vom behandelnden Arzt unterschrieben werden.

Wird der Bericht ausnahmsweise telefonisch an ***essex** pharma* übermittelt (z. B., um die Meldefrist einzuhalten), muss dieser eine vollständige Beschreibung des Ereignisses und all seiner Folgen umfassen, einschließlich der Kausalitätsbewertung des behandelnden Arztes bezüglich des Zusammenhanges mit dem Arzneimittel. Dem telefonischen Bericht sollte unverzüglich ein schriftlicher Bericht nachgereicht werden.

Alle SUEs, die im Zeitraum zwischen Aufnahme des Patienten in die AWB und 30 Tage nach dessen Ausscheiden aus der AWB (regulär oder vorzeitig) auftreten, müssen gemeldet werden.

Alle meldepflichten Berichte über **SUEs** werden in Übereinstimmung mit den nationalen Gesetzen und Richtlinien durch die ***essex** pharma* bzw. den jeweiligen Lizenzpartner den zuständigen Gesundheitsbehörden gemeldet.

Meldung des Todes eines Patienten

Jeder **Tod eines Patienten**, der nach dessen Aufnahme in die AWB bzw. innerhalb von 30 Tagen nach dessen Ausscheiden aus der AWB auftritt (**Abschnitt 7.2.2**), **muss**, unabhängig von der zugrunde liegenden Ursache, **innerhalb eines Werktages (24 Stunden) nach dem erstmaligen Bekanntwerden des Todes des Patienten** durch den behandelnden Arzt oder einen entsprechend qualifizierten Vertreter der Abteilung für Arzneimittelsicherheit der ***essex** pharma* **gemeldet werden**.

Tritt der Tod nach dem 30-Tages-Zeitraum ein, muss er nur dann gemeldet werden, wenn es sich um eine Langzeit-AWB zum Überleben der Patientenpopulation handelt. Wird der Bericht nicht auf dem für SUEs vorgesehenen Formular übermittelt, sondern in telefonischer Form, muss dieser eine vollständige Beschreibung der Todesumstände umfassen, einschließlich einer Kausalitätsbewertung des behandelnden Arztes bezüglich des Zusammenhangs mit dem Arzneimittel.

Wird eine Autopsie durchgeführt, muss eine anonymisierte Kopie des Autopsieberichtes an ***essex** pharma* übermittelt werden.

Alle meldepflichten Berichte über **Todesfälle** werden in Übereinstimmung mit den nationalen Gesetzen und Richtlinien durch die ***essex** pharma* bzw. den jeweiligen Lizenzpartner den zuständigen Gesundheitsbehörden gemeldet.

Meldung von Schwangerschaften

Informationen zu Schwangerschaften der Studienteilnehmer werden von der Abteilung für Arzneimittelsicherheit von ***essex*** *pharma* erhoben. Sollte ein Patient, einschließlich der Partnerin(nen) eines männlichen Patienten, im Verlauf der AWB schwanger werden, muss der behandelnde Arzt oder der entsprechend qualifizierte Vertreter dies innerhalb von fünf Werktagen, nachdem der behandelnde Arzt bzw. der entsprechend qualifizierte Vertreter von der Schwangerschaft erfahren hat, der Abteilung für Arzneimittelsicherheit der ***essex*** *pharma* melden.

Tritt im Zusammenhang mit der Schwangerschaft ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf (z.B. Spontanabort oder Missbildung), gilt der Zeitrahmen für die Meldung eines SUE (ein Werktag). Die Ergebnisse der Verlaufsbeobachtung der Schwangerschaft sollten, soweit praktikabel, ebenfalls an die ***essex*** *pharma* weitergeleitet werden.

Bereits vor Einschluss des Patienten in die AWB geplante Krankenhausaufenthalte oder Eingriffe

Wird der Patient im Verlauf der AWB wegen eines Ereignisses/einer Erkrankung, das/die bereits vor Studienbeginn vorlag, stationär behandelt oder unterzieht er sich einem Eingriff (z.B. elektive Chirurgie), der bereits vor Einschluss des Patienten in die AWB geplant war, so gilt diese stationäre Behandlung als therapeutische Intervention und nicht als das Ergebnis eines SUE.

Verschlimmert sich das Ereignis/die Erkrankung jedoch im Verlauf der AWB, so muss dies als UE gemeldet werden (oder als SUE, wenn das Ereignis/die Erkrankung eine schwerwiegende Folge wie eine stationäre Behandlung nach sich zieht).

Meldung von Überdosierungen

Eine Überdosierung ist jede die gemäß Fachinformation empfohlene Höchstdosis übersteigende Dosierung.

Informationen zur Überdosierung des in dieser AWB untersuchten Arzneimittels werden von der Abteilung für Arzneimittelsicherheit der ***essex*** *pharma* erhoben. Sollte im Verlauf der AWB das Arzneimittel bei einem Patienten absichtlich oder unabsichtlich überdosiert worden sein (unabhängig davon, ob die Überdosis Symptome hervorruft oder nicht), muss der behandelnde Arzt oder ein entsprechend qualifizierter Vertreter dies innerhalb von fünf Werktagen, nachdem der behandelnde Arzt bzw. der entsprechend qualifizierte Vertreter von der Überdosierung erfahren hat, der Abteilung für Arzneimittelsicherheit der ***essex*** *pharma* melden.

Alle Informationen zu den Folgen einer Überdosierung des Arzneimittels, die im Rahmen von Nachsorgeuntersuchungen erhoben werden, müssen an die ***essex*** *pharma* weitergeleitet werden.

Alle Ereignisse, die im Zusammenhang mit einer Überdosierung des Arzneimittels auftreten bzw. beobachtet werden (unabhängig davon, ob die Überdosierung beabsichtigt oder unbeabsichtigt erfolgte), sowie jeder Missbrauch des Arzneimittels und/oder alle etwaigen Entzugserscheinungen, die nach Absetzen des Arzneimittels auftreten, werden als UE angesehen und müssen als solches gemeldet werden. Tritt im Zusammenhang mit der Überdosierung ein schwerwiegendes unerwünschtes Ereignis auf, gilt der Zeitrahmen für die Meldung eines SUE (ein Werktag).

Meldung von Qualitätsreklamationen des Arzneimittels

Jeder Mangel oder mögliche Mangel des Arzneimittels muss vom behandelnden Arzt oder einem entsprechend qualifizierten Vertreter an die folgende Adresse gemeldet werden:

***essex** pharma* GmbH
Abteilung Arzneimittelsicherheit
Thomas-Dehler-Str. 27
81737 München
Fax: 0800 6 27 31 380 oder (089) 6 27 31-380
Tel: 0800 6 27 31 395 oder (089) 6 27 31-395

und zwar innerhalb eines Werktages (24 Stunden), nachdem der mögliche Mangel erstmals bemerkt wurde. Der Bericht kann entweder per Telefon oder per Fax auf dem Formular zu SUE-Meldungen und Qualitätsmängeln des Arzneimittels übermittelt werden.

Die fraglichen Bestandteile des Präparats bzw. der Verpackung müssen, sofern verfügbar, an einem sicheren Ort und unter besonderen Bedingungen aufbewahrt werden, bis geklärt ist, ob das Arzneimittel wegen der Mängel zur weiteren Untersuchung an den Hersteller zurückgegeben werden muss. Steht die mangelnde Qualität des Arzneimittels im Zusammenhang mit einem SUE, muss dieses SUE separat gemeldet werden. Im Bericht über das SUE sollte dann die Qualitätsreklamation des Arzneimittels auch erwähnt werden.

Patient

Patienten-Initialen: ☐ ☐ (V. N.) Geburtsdatum: ☐☐ ☐☐ ☐☐ (TT.MM.JJ.)

Sonstige (nicht schwerwiegende) unerwünschte Ereignisse

Unerwünschtes Ereignis:	Dauer (Datum)			Ausprägungs-grad 1 leicht 2 mittel 3 schwer	Ausgang des Ereig-nisses 1 wiederhergestellt 2 gebessert 3 unverändert 4 unbekannt	Kausalzu-sammenhang 1 wahrscheinlich 2 möglich 3 unwahrscheinlich 4 nicht gegeben	getroffene Maßnahme 1 keine 2 Dosisreduktion 3 Medikation 4 Therapieabbruch 5 andere*
1.	von	bis					
2.	von	bis					
3.	von	bis					
4.	von	bis					
5.	von	bis					
6.	von	bis					
7.	von	bis					
8.	von	bis					

* Weitere Erläuterungen: _____

Kommentar: _____

_____

Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse müssen innerhalb eines Arbeitstages mit dem hierfür vorgesehenen beiliegenden Meldebogen an ESSEX PHARMA gemeldet werden.

MELDEBOGEN FÜR SCHWERWIEGENDES UNERWÜNSCHTES EREIGNIS, ZWISCHENFÄLLE UND QUALITÄTSREKLAMATIONEN

Bitte innerhalb von 24 Stunden an:

essex pharma GmbH
Arzneimittelsicherheit

Fax: 0800 62731 380

bzw. (089) 62731-380

Die Meldung betrifft:

☐ SCHWERWIEGENDES UNERWÜNSCHTES EREIGNIS
☐ ZWISCHENFALL MIT EINEM MEDIZINPRODUKT
☐ QUALITÄTSREKLAMATION (Nur Seite 3)

☐ Studie ☐ AWB ☐ Spontanmeldung

Studiennr.:	Zentrumsnr.:	Patienten- / Mappennr. (AWB):	(ggf. bitte angeben)

PATIENTENDATEN

Initialen:	Alter:	Geburtsdatum:
Geschlecht:	Größe:	Gewicht:

BETROFFENE(S) ARZNEIMITTEL / MEDIZINPRODUKT(E):

Name des Arzneimittels bzw. des Medizinproduktes	Darreichungs-form	Dosis und Dosierungsintervall	Indikation	Anfangsdatum	Enddatum

SONSTIGE BEGLEITTHERAPIEN (VOR AUFTRETEN DES UE BZW. DAUERHAFT):

Medikament (Generikaname) bzw. Maßnahme	Darreichungsform	Dosierung	Indikation	Anfangsdatum	Enddatum

BEOBACHTETE UNERWÜNSCHTE EREIGNISSE / ZWISCHENFÄLLE:

Bezeichnung / Beschreibung jedes UE / Zwischenfalles	Anfangsdatum	Enddatum	Kausalzusammenhang zwischen UE(s) und verabreichtem/n Arzneimittel(n)			
			Arzneimittel	**Wahr-scheinlich**	**Möglich**	**Unwahr-scheinlich**
				☐	☐	☐
				☐	☐	☐
				☐	☐	☐
				☐	☐	☐
				☐	☐	☐
				☐	☐	☐

essex pharma GmbH, Arzneimittelsicherheit, Tel.: 0800 62731 395, Fax: 0800 62731 380, E-Mail: ams@essex.de

MELDEBOGEN FÜR SCHWERWIEGENDES UNERWÜNSCHTES EREIGNIS, ZWISCHENFÄLLE UND QUALITÄTSREKLAMATIONEN

essex pharma

VERLAUF DES UNERWÜNSCHTEN EREIGNISSES:

	Ja	Nein	Nicht bekannt
Wurde das verdächtige Arzneimittel abgesetzt?	☐	☐	☐
Ließ das UE nach dem Absetzen nach?	☐	☐	☐
Wurde das verdächtige Arzneimittel nach dem Absetzen nochmals verabreicht?	☐	☐	☐
Trat das UE nach erneuter Verabreichung des verdächtigen Arzneimittels wieder auf?	☐	☐	☐
Falls die Dosis des verdächtigen Arzneimittels reduziert wurde, bitte spezifizieren:			

KLASSIFIZIERUNG DES WICHTIGSTEN UNERWÜNSCHTEN EREIGNISSES:

☐ Todesfall	☐ Bleibende oder schwerwiegende Behinderung/Invalidität	☐ Wechselwirkung
☐ Unmittelbare Lebensgefahr	☐ Neoplasie	☐ Intoxikation
☐ Hospitalisierung oder deren Verlängerung	☐ Intensivmedizinische Maßnahme erforderlich	☐ Missbrauch
☐ Angeborene Missbildung	☐ Überdosierung	☐ Unklassifiziert

ANGABEN BEI TODESFALL:

Todesdatum:	Todesursache:
Autopsie: Ja ☐ Nein ☐ (Ggf. bitte Kurzbeschreibung oder anonymisierten Bericht beilegen)	

ANGABEN BEI HOSPITALISIERUNG:

Name des Krankenhauses:	
Adresse:	
Telefonnummer:	
Ansprechpartner:	
Hospitalisierung	von: bis:

BEHANDLUNG DES UNERWÜNSCHTEN EREIGNISSES:

Medikament (Generikaname) bzw. Maßnahme	Darreichungsform	Dosierung	Indikation	Anfangsdatum	Enddatum

AKTUELLER PATIENTENZUSTAND:

Wiederhergestellt ☐	Gebessert ☐	Unverändert ☐	Unbekannt ☐

essex pharma GmbH, Arzneimittelsicherheit, Tel.: 0800 62731 395, Fax: 0800 62731 380, E-Mail: ams@essex.de

MELDEBOGEN FÜR SCHWERWIEGENDES UNERWÜNSCHTES EREIGNIS, ZWISCHENFÄLLE UND QUALITÄTSREKLAMATIONEN

RELEVANTE VORGESCHICHTE / LABORDATEN / DIAGNOSTISCHE MASSNAHMEN / SONSTIGES:

Bitte legen Sie ggf. anonymisierte Befunde bei!

ANGABEN BEI QUALITÄTSREKLAMATIONEN:

Name des Arzneimittels bzw. des Medizinproduktes incl. Dosisstärke		Reklamationsgrund		
Arzneiform	Chargenbez.	Verfalldatum	Betroffene Menge	Rücksendung (bei Qualitätsmängeln) ist möglich ☐ ist bereits erfolgt ☐
Name und Adresse einer Apotheke für evtl. Ersatzlieferung				

<u>Versendung reklamierter Ware an:</u>
essex pharma GmbH, Reklamationsabteilung, Thomas-Dehler-Str. 27 , 81737 München
Bei Reklamationen zu Peg Intron/Intron A-Pens, Zytostatika oder Betäubungsmitteln, Ware nicht versenden, sondern vom Arzt bzw. Apotheker aufbewahren lassen! Alle weiteren Schritte werden vom Complaint Manager der *essex pharma* veranlasst.

MELDEQUELLE (SOFERN NICHT IDENTISCH MIT MELDENDEM):

Name:		Funktion:	
Adresse:			
Telefonnummer:			
Faxnummer:		e-mail:	

MELDENDER:

Name:		Funktion:	
Adresse:			
Telefonnummer:			
Faxnummer:		e-mail:	
Wann haben Sie von dem Ereignis, dem Zwischenfall, der Qualitätsreklamation erfahren ?			
Datum und Unterschrift:			

essex pharma GmbH, Arzneimittelsicherheit, Tel.: 0800 62731 395, Fax: 0800 62731 380, E-Mail: ams@essex.de

SP Europe essex pharma

Rebetol 200 mg Hartkapseln

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

Rebetol 200 mg Hartkapseln

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Rebetol Kapsel enthält 200 mg Ribavirin.

Sonstige Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Hartkapsel

Die Hartkapseln sind weiß, undurchsichtig und bedruckt mit blauer Tinte.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

Rebetol ist indiziert zur Behandlung der chronischen Hepatitis C und darf nur als Teil eines Kombinations-Dosierungsschemas mit Peginterferon alfa-2b (Erwachsene) oder Interferon alfa-2b (Erwachsene, Kinder (im Alter von 3 Jahren oder älter) und Jugendliche) angewendet werden. Eine Rebetol-Monotherapie darf nicht angewendet werden.

Es liegen keine Informationen zur Unbedenklichkeit oder Wirksamkeit für die Anwendung von Rebetol mit anderen Formen von Interferon (d. h. kein alfa-2b), oder für die Anwendung von Rebetol mit Peginterferon alfa-2b bei Kindern oder Jugendlichen vor.

Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (Fachinformation) zu Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b ist für Informationen zur Verschreibung des jeweiligen Produktes ebenfalls zu beachten.

Naive Patienten

Erwachsene: Rebetol ist in Kombination mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die nicht vorbehandelt sind, ohne Leberdekompensation sind, erhöhte ALT-Werte haben und die Serum-HCV-RNA-positiv sind (siehe Abschnitt **4.4**).

Kinder und Jugendliche: Rebetol ist, in Kombination mit Interferon alfa-2b, bestimmt zur Behandlung von Kindern und Jugendlichen im Alter von 3 Jahren und älter mit chronischer Hepatitis C, die nicht vorbehandelt sind, keine Leberdekompensation zeigen und die Serum-HCV-RNA-positiv sind.
Die Entscheidung über eine Behandlung sollte von Fall zu Fall abgewogen werden. Hinweise auf einen fortschreitenden Krankheitsverlauf, wie Leberentzündung und Fibrose, als auch prognostische Faktoren für ein Ansprechen, HCV Genotyp und virale Belastung, müssen in Betracht gezogen werden. Der erwartete Nutzen der Behandlung sollte sorgfältig gegen die in klinischen Studien auf dem Gebiet der Pädiatrie beobachteten Sicherheitsdaten abgewogen werden (siehe Abschnitte **4.4, 4.8** und **5.1**).

Rückfall-Patienten

Erwachsene: Rebetol ist in Kombination mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b indiziert zur Behandlung von erwachsenen Patienten mit chronischer Hepatitis C, die zunächst auf eine Interferon alfa-Monotherapie angesprochen haben (mit Normalisierung der ALT-Werte am Ende der Behandlung), jedoch später einen Rückfall erlitten haben.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung sollte von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von chronischer Hepatitis C eingeleitet und überwacht werden.

Zu verabreichende Dosierung

Die Dosierung von Rebetol basiert auf dem Körpergewicht des Patienten *(Tabelle 1)*. Die Rebetol-Kapseln werden täglich in zwei geteilten Dosen (morgens und abends) oral mit Nahrung eingenommen.

Erwachsene: Rebetol muss in Kombination mit entweder Peginterferon alfa-2b (1,5 Mikrogramm/kg/Woche) oder Interferon alfa-2b (3 Millionen Internationale Einheiten (Mio I.E.) dreimal in der Woche) angewendet werden. Die Wahl der Kombinations-Dosierungsschemata hängt von der Charakteristik des Patienten ab. Das angewendete Dosierungsschema sollte auf der erwarteten Unbedenklichkeit und Wirksamkeit der Kombinationsbehandlung für den individuellen Patienten basieren (siehe Abschnitt **5.1**).

Tabelle 1 Rebetol-Dosierung basierend auf dem Körpergewicht

Gewicht des Patienten (kg)	Tägliche Rebetol-Dosis	Anzahl der 200 mg-Kapseln
< 65	800 mg	4[a]
65 – 85	1.000 mg	5[b]
> 85	1.200 mg	6[c]

[a]: 2 morgens, 2 abends
[b]: 2 morgens, 3 abends
[c]: 3 morgens, 3 abends

Rebetol Kapseln in Kombination mit pegyliertem Interferon alfa-2b:

Dauer der Behandlung

Vorhersagbarkeit von anhaltendem virologischem Ansprechen: Bei Patienten, die mit einem Genotyp 1-Virus infiziert sind und in Woche 12 kein virologisches Ansprechen zeigen, ist es sehr unwahrscheinlich, dass diese doch noch ein anhaltendes virologisches Ansprechen zeigen (siehe auch Abschnitt **5.1**).

- **Genotyp 1:** Bei Patienten, die in Woche 12 ein virologisches Ansprechen zeigen, sollte die Behandlung weitere neun Monate fortgesetzt werden (d. h. Gesamtdauer von 48 Wochen).
- **Genotyp 2 oder 3:** Es wird empfohlen, dass alle Patienten für 24 Wochen behandelt werden.
- **Genotyp 4:** Generell werden Patienten, die mit Genotype 4 infiziert sind, als schwieriger zu behandeln angesehen. Daten aus einer begrenzten Anzahl von Studien (n = 66) legen nahe, dass diese mit der Dosierung der Genotyp 1-Patienten behandelt werden.

Rebetol Kapseln in Kombination mit Interferon alfa-2b:

Dauer der Behandlung: Basierend auf den Ergebnissen klinischer Studien wird empfohlen, dass Patienten mindestens sechs Monate behandelt werden. Während dieser klinischen Studien, in denen Patienten über die Dauer von einem Jahr behandelt wurden, war es unwahrscheinlich, dass Patienten, die nach sechs Monaten Behandlung kein virologisches Ansprechen zeigten (HCV-RNA unter der unteren Erfassungsgrenze), doch noch ein anhaltendes virologisches Ansprechen zeigen (HCV-RNA unter der unteren Erfassungsgrenze sechs Monate nach Absetzen der Behandlung).

- **Genotyp 1:** Die Behandlung sollte für weitere sechs Monate (d. h. Gesamtdauer 1 Jahr) bei Patienten fortgesetzt werden, die einen negativen HCV-RNA-Nachweis nach sechs Monaten Behandlung zeigen.
- **Genotype Non-1:** Die Entscheidung, die Behandlung bei Patienten mit negativem HCV-RNA-Nachweis nach sechs Monaten Behandlung auf ein Jahr fortzusetzen, sollte auf anderen prognostischen Faktoren basieren (z. B. Alter > 40 Jahre, männlich, Bindegewebsbrücken).

Kinder im Alter von 3 Jahren und älter und Jugendliche: (für Patienten, die < 47 kg wiegen, oder keine Kapseln schlucken können, nehmen Sie bitte Bezug zur Fachinformation für Ribavirin 40 mg/ml Lösung zum Einnehmen).
In den in dieser Population durchgeführten klinischen Studien wurden Ribavirin und Interferon alfa-2b in einer Dosierung von 15 mg/kg/Tag bzw. 3 Mio I.E./m² dreimal in der Woche verabreicht *(Tabelle 2)*.
Die Rebetol-Kapseln werden täglich auf zwei Dosen verteilt oral mit Nahrung eingenommen (morgens und abends).

Tabelle 2 Rebetol-Dosierung für Kinder basierend auf dem Körpergewicht

Gewicht des Patienten (kg)	Tägliche Rebetol-Dosis	Anzahl der 200 mg Kapseln
47 – 49	600 mg	3 Kapseln[a]
50 – 65	800 mg	4 Kapseln[b]
> 65	Siehe bitte Dosierung für Erwachsene (Tabelle 1)	

[a]: 1 morgens, 2 abends
[b]: 2 morgens, 2 abends

Dauer der Behandlung von Kindern und Jugendlichen

Genotyp 1: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 1 Jahr. Es ist sehr unwahrscheinlich, dass Patienten, die nach 12 Wochen Behandlung kein virologisches Ansprechen zeigten (negativer Vorhersagewert 96 %), doch noch ein anhaltendes virologisches Ansprechen zeigen. Das virologische Ansprechen ist definiert als Abwesenheit von detektierbarer HCV-RNA in Woche 12. Bei diesen Patienten sollte die Therapie abgebrochen werden.

Rebetol 200 mg Hartkapseln

SP Europe essex pharma

Genotyp 2 oder 3: Die empfohlene Behandlungsdauer beträgt 24 Wochen.

Das virologische Ansprechen nach einer Behandlungsdauer von 1 Jahr und 6-monatiger Nachbeobachtung war 36 % für Genotyp 1 und 81 % für Genotyp 2/3/4.

Dosierungsänderung für alle Patienten
Treten schwere Nebenwirkungen oder abnormale Laborwerte während der Behandlung mit Rebetol und Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b auf, ist die Dosierung eines jeden Arzneimittels entsprechend abzuändern, bis die Nebenwirkungen abklingen. Richtlinien für die Dosierungsänderung wurden in klinischen Studien entwickelt (siehe Richtlinien zur Dosierungsänderung, *Tabelle 3*).

Besondere Behandlungsgruppen

Anwendung bei Nierenfunktionsstörungen: Die pharmakokinetischen Parameter von Ribavirin bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen sind aufgrund einer offensichtlichen Verminderung der Clearance verändert (siehe Abschnitt **5.2**). Daher wird empfohlen, die Nierenfunktion bei allen Patienten vor der Anwendung von Rebetol zu bestimmen. Patienten mit einer Kreatininclearance <50 ml/min dürfen nicht mit Rebetol behandelt werden (siehe Abschnitt **4.3**). Wenn der Serumkreatinin-Spiegel auf >2 mg/dl steigt *(Tabelle 3)*, müssen Rebetol und Peginterferon alfa-2b/Interferon alfa-2b abgesetzt werden.

Anwendung bei Leberfunktionsstörungen: Pharmakokinetische Wechselwirkungen zwischen Ribavirin und der Leberfunktion bestehen nicht (siehe Abschnitt **5.2**). Daher ist keine Dosierungsanpassung von Rebetol bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen nötig.

Anwendung in der Geriatrie (≥ 65 Jahre): Anscheinend gibt es keine signifikante, altersbedingte Auswirkung auf die Pharmakokinetik von Ribavirin. Trotzdem muss, wie auch bei jüngeren Patienten, die Nierenfunktion vor Beginn einer Therapie mit Rebetol untersucht werden (siehe Abschnitt **5.2**).

Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren: Rebetol als Kapseln oder als Lösung zum Einnehmen kann in Kombination mit Interferon alfa-2b zur Behandlung von Kindern (im Alter von 3 Jahren und älter) und Jugendlichen eingesetzt werden. Die Auswahl der Darreichungsform basiert auf individuellen Merkmalen des Patienten (siehe Abschnitt **4.1**). Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit der Anwendung von Rebetol mit pegylierten oder anderen Formen von Interferonen (d. h. nicht alfa-2b) ist bei diesen Patienten bislang nicht nachgewiesen.

Tabelle 3 Richtlinien für die Dosierungsänderung

Laborwerte	Nur die tägliche Rebetol-Dosis für Erwachsene auf 600 mg/Tag*, für Kinder auf 7,5 mg/kg reduzieren, wenn:	Nur PegInterferon alfa-2b (Erwachsene) oder Interferon alfa-2b (Erwachsene und Kinder) auf die Hälfte reduzieren, wenn:	Absetzen der Kombinationstherapie, wenn:
Hämoglobin	<10 g/dl	—	$<8,5$ g/dl
Erwachsene: Hämoglobin bei Patienten mit stabiler Herzerkrankung in der Anamnese Kinder: Nicht anwendbar (siehe Abschnitt **4.4**)	Abnahme des Hämoglobins ≥ 2 g/dl über einen beliebigen 4wöchigen Zeitraum während der Behandlung (dauerhafte Dosisreduzierung)		<12 g/dl nach 4 Wochen mit reduzierter Dosis
Leukozyten	—	$<1,5 \times 10^9$/l	$<1,0 \times 10^9$/l
Neutrophile Granulozyten	—	$<0,75 \times 10^9$/l	$<0,5 \times 10^9$/l
Thrombozyten	—	Erwachsene $<50 \times 10^9$/l Kinder $<80 \times 10^9$/l	Erwachsene $<25 \times 10^9$/l Kinder $<50 \times 10^9$/l
Direktes Bilirubin	—	—	$2,5 \times$ ONG**
Indirektes Bilirubin	>5 mg/dl	—	Erwachsene >4 mg/dl Kinder >5 mg/dl (über >4 Wochen)
Kreatinin	—	—	$>2,0$ mg/dl
GPT/GOT (ALT/AST)	—	—	$2 \times$ Ausgangswert und $>10 \times$ ONG**

* Verteilt auf zwei Dosen täglich, morgens und abends.
** Obere Normgrenze

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den arzneilich wirksamen Bestandteil oder einen der sonstigen Bestandteile.
- Schwangere Frauen (siehe Abschnitte **4.4, 4.6** und **5.3**). Mit Rebetol darf solange nicht begonnen werden, bis ein negativer Schwangerschaftstest kurz vor dem Beginn der Therapie vorliegt.
- Stillende Frauen.
- Anamnestisch vorbestehende schwere Herzkrankheit, einschließlich instabile oder nicht beherrschte Herzerkrankung in den letzten sechs Monaten (siehe Abschnitt **4.4**).
- Schwere, stark schwächende Erkrankungen, einschließlich Niereninsuffizienz, Patienten mit einer Kreatinin-Clearance <50 ml/Minute und/oder dialysepflichtigen Patienten.
- Schwere Leberfunktionsstörungen oder dekompensierte Leberzirrhose.
- Hämoglobinopathien (z. B. Thalassämie, Sichelzellenanämie).

Kinder und Jugendliche:
- Bestehende oder in der Vorgeschichte bekannte schwere psychiatrische Störungen, insbesondere schwere Depression, Selbstmordgedanken oder Selbstmordversuche.

Aufgrund der kombinierten Anwendung mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b:
- Autoimmunhepatitis oder Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Den Ergebnissen klinischer Studien zufolge ist Ribavirin als Monotherapie nicht wirksam und Rebetol darf daher nicht alleine angewendet werden. Die Unbedenklichkeit und Wirksamkeit dieser Kombination wurde nur für Ribavirin-Kapseln zusammen mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b-Injektionslösung nachgewiesen.

Es liegen keine Erfahrungen vor zu Rebetol in Kombination mit Peginterferon alfa-2b bei Patienten, die nach einer Behandlung mit Rebetol + Interferon alfa-2b einen Rückfall erlitten haben.

In den klinischen Studien zur Hepatitis C wurde bei allen Patienten vor Einschluss in die Studie eine Leberbiopsie durchgeführt. In bestimmten Fällen (d. h. bei Patienten mit Genotyp 2 oder 3) könnte eine Behandlung jedoch auch ohne histologische Bestätigung möglich sein. Für die Frage der Notwendigkeit einer Leberbiopsie vor Beginn der Behandlung sollten aktuelle Behandlungsrichtlinien zu Rate gezogen werden.

Teratogenes Risiko:
Weibliche Patienten: Rebetol darf nicht bei Schwangeren angewendet werden (siehe Abschnitt **4.3**). Besondere Vorsicht ist nötig, um eine Schwangerschaft bei weiblichen Patienten zu vermeiden (siehe Abschnitte **4.6** und **5.3**).

Männliche Patienten und deren weibliche Partner: Besondere Vorsicht ist nötig, um eine Schwangerschaft bei Partnerinnen männlicher Patienten, die Rebetol einnehmen, zu vermeiden (siehe Abschnitte **4.6** und **5.3**).

Hämolyse: Bei bis zu 14 % der erwachsenen Patienten und bei 7 % der Kinder und Jugendlichen, die im Rahmen klinischer Studien mit Rebetol in Kombination mit Peginterferon alfa-2b (nur Erwachsene) oder In-

terferon alfa-2b (Erwachsene und Kinder oder Jugendliche) behandelt wurden, kam es zu einer Abnahme des Hämoglobinspiegels auf < 10 g/dl. Obwohl Ribavirin keine direkte kardiovaskuläre Wirkung aufweist, kann eine Anämie in Verbindung mit Rebetol zu einer Verschlechterung der Herzfunktion oder einer Exazerbation der Symptome einer Koronarerkrankung oder beidem führen. Daher muss Rebetol bei Patienten mit vorbestehenden kardiovaskulären Erkrankungen mit Vorsicht angewendet werden (siehe Abschnitt **4.3**). Der kardiale Zustand muss vor Therapiebeginn bestimmt werden und während der Therapie klinisch überwacht werden. Tritt eine Verschlechterung ein, muss die Therapie abgebrochen werden (siehe Abschnitt **4.2**).

Kardiovaskuläres System: Erwachsene Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine dekompensierte Herzinsuffizienz oder ein Myokardinfarkt bekannt ist und/oder die Herzrhythmusstörungen als Vor- oder Begleiterkrankung aufweisen, müssen eng überwacht werden. Bei Patienten mit kardialen Begleiterkrankungen sollte man vor und während der Behandlung wiederholt ein Elektrokardiogramm anfertigen. Herzrhythmusstörungen (vor allem supraventrikuläre) sprechen in der Regel auf konventionelle Therapiemaßnahmen gut an, können aber auch zu einem Abbruch der Behandlung zwingen. Bei Kindern und Jugendlichen mit Herzerkrankungen in der Vorgeschichte sind keine Daten verfügbar.

Akute Überempfindlichkeitsreaktion: Tritt eine akute Überempfindlichkeitsreaktion (z. B. Urtikaria, Angioödem, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie) auf, muss Rebetol unverzüglich abgesetzt und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden. Ein vorübergehendes Auftreten von Hautausschlägen erfordert keine Unterbrechung der Therapie.

Leberfunktion: Jeder Patient, der während der Behandlung Leberfunktionsstörungen entwickelt, muss engmaschig kontrolliert werden. Die Behandlung ist bei Patienten abzubrechen, die eine Verlängerung der Gerinnungsmarker entwickeln, da dies auf eine Leberdekompensation hinweisen könnte.

Psyche und zentrales Nervensystem (ZNS): Schwerwiegende, zentralnervöse Erscheinungen wie vor allem Depressionen, Suizidabsichten und Suizidversuche sind während einer Rebetol-Kombinationstherapie mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b bei einigen Patienten beobachtet worden. Bei Kindern und Jugendlichen wurde häufiger von Suizidabsichten und Suizidversuchen während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 % zu 1 %) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z. B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz). Andere zentralnervöse Auswirkungen wie aggressives Verhalten, Konfusion und Veränderungen des Geisteszustands sind mit alfa-Interferon beobachtet worden. Sollten Patienten psychiatrische oder ZNS Probleme entwickeln, einschließlich klinischer Depressionen, wird empfohlen, dass diese Patienten durch den verschreibenden Arzt während der Behandlung und in der Nachbeobachtungsphase sorgfältig überwacht werden. Treten solche Symptome auf, sollte die potentielle Gefahr dieser Nebenwirkungen vom behandelnden Arzt bedacht werden. Dauern die psychiatrischen Symptome an, verschlimmern sie sich oder zeigen sich Selbstmordabsichten, wird empfohlen die Behandlung mit Rebetol und Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b abzubrechen und den Patienten mit angemessener psychiatrischer Betreuung zu beobachten.

Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychischen Begleiterkrankungen: Falls die Behandlung mit Ribavirin bei erwachsenen Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychiatrischen Begleiterkrankungen für notwendig erachtet wird, sollte diese nur begonnen werden, nachdem eine geeignete individuelle Diagnostik und Therapie der psychiatrischen Begleiterkrankung gewährleistet ist. Die Anwendung von Ribavirin bei Kindern und Jugendlichen mit bestehenden oder in der Vorgeschichte bekannten schweren psychischen Störungen ist kontraindiziert (siehe Abschnitt **4.3**).

Zusätzliche Kontrollen während der Therapie speziell bei Kindern und Jugendlichen

Wachstum und Entwicklung im Kindesalter: Während einer 1-jährigen Behandlungsdauer war eine Abnahme des linearen Wachstums (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 9 %) und eine Abnahme der Gewichtszunahme (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 13 %) zu verzeichnen. Eine generelle Umkehr dieser Entwicklungen wurde während der 6 Folgemonate nach Behandlungsende beobachtet. Jedoch bestand bei 12 (14 %) der 84 Kinder, basierend auf Daten der Zwischenauswertung einer Langzeit Follow-up Studie, eine Abnahme der linearen Wachstumsrate > 15 Perzentilen, von denen 5 (6 %) Kinder eine Abnahme > 30 Perzentilen zeigten trotz mehr als 1 Jahr zurückliegendem Behandlungsabschluss. Es existieren keine Daten hinsichtlich der Spätfolgen bezüglich Wachstum und Entwicklung und der Geschlechtsreife.

Kontrolle der Schilddrüsenfunktion: Annähernd 12 % der Kinder, die mit Rebetol und Interferon alfa-2b behandelt wurden, entwickelten erhöhte TSH-Werte. Weitere 4 % zeigten eine vorübergehende Abnahme unter die untere Normgrenze. Vor Beginn einer Interferon alfa-2b-Therapie, muss der TSH-Spiegel bewertet und jegliche zu diesem Zeitpunkt festgestellte Schilddrüsenerkrankung mit einer konventionellen Therapie behandelt werden. Eine Interferon alfa-2b-Therapie kann begonnen werden, wenn der TSH-Spiegel durch Medikation im Normalbereich gehalten werden kann. Schilddrüsenstörungen während der Behandlung mit Rebetol und Interferon alfa-2b sind beobachtet worden. Falls eine Schilddrüsenerkrankung festgestellt wird, sollten die Schilddrüsenwerte des Patienten kontrolliert werden und angemessen medizinisch behandelt werden. Kinder und jugendliche Patienten sollten alle 3 Monate auf Anzeichen einer Schilddrüsenfuntionsstörung hin untersucht werden (z. B. TSH).

HCV/HIV Coinfektion: Vorsicht ist angebracht bei HIV-positiven und gleichzeitig mit HCV infizierten Patienten, die eine Behandlung mit Nukleosid-Reverse-Transkriptase-Inhibitoren (NRTI) sowie eine Interferon alfa-2b/Ribavirin-Behandlung erhalten. In einer HIV-positiven Behandlungsgruppe, die ein NRTI-Regime erhält, sollten die Ärzte sorgfältig auf Hinweise für mitochondriale Toxizität und Laktatazidose achten, wenn Ribavirin mit verabreicht wird.

Labortests: Vor Einleitung der Therapie müssen bei allen Patienten die standardmäßigen Blutuntersuchungen durchgeführt werden und die klinischen Laborwerte (vollständiges Blutbild mit Differentialblutbild, Thrombozytenzahl, Elektrolyte, Serumkreatinin, Leberfunktionstest, Harnsäure) bestimmt werden. Folgende Ausgangswerte können als Richtlinie vor Einleitung der Therapie mit Rebetol als akzeptabel erachtet werden:

- Hämoglobin
  Erwachsene: ≥ 12 g/dl (weiblich);
  ≥ 13 g/dl (männlich)
  Kinder: ≥ 11 g/dl (weiblich);
  ≥ 12 g/dl (männlich)
- Thrombozyten
  ≥ 100.000/mm³
- Neutrophilenzahl
  ≥ 1.500/mm³

Die Laboruntersuchungen sind in den Wochen 2 und 4 der Therapie und danach in regelmäßigen Abständen durchzuführen, wenn klinisch indiziert.

Frauen im gebärfähigen Alter: Weibliche Patienten müssen sich während der Behandlung und über vier Monate nach Abschluss der Behandlung routinemäßig monatlich einem Schwangerschaftstest unterziehen. Partnerinnen von männlichen Patienten müssen sich während der Behandlung und über sieben Monate nach Abschluss der Behandlung routinemäßig monatlich einem Schwangerschaftstest unterziehen (siehe Abschnitt **4.6**).

Die Harnsäure-Werte können unter Rebetol aufgrund von Hämolyse ansteigen, daher müssen Patienten mit einer Prädisposition für Gicht sorgfältig überwacht werden.

Anwendung bei Patienten mit seltenen Erbkrankheiten: Jede Rebetol Kapsel enthält 40 mg Lactose.
Patienten mit seltenen Erbproblemen, wie Galactoseintoleranz, Lapp-Lactasemangel-Syndrom oder Glucose-Galactose-Malabsorption sollten dieses Arzneimittel nicht nehmen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ergebnisse von *in vitro*-Studien, bei denen Leber-Mikrosomen-Präparationen von Ratte und Mensch verwendet wurden, zeigten keinen Cytochrom P450 vermittelten Metabo-

Rebetol 200 mg Hartkapseln

lismus von Ribavirin. Ribavirin hemmt nicht die Cytochrom P450-Enzyme. Toxizitätsstudien ergaben keinen Hinweis, dass Ribavirin Leberenzyme induziert. Daher ist die Wahrscheinlichkeit für P450-Enzym vermittelte Wechselwirkungen sehr gering.

Außer mit Peginterferon alfa-2b, Interferon alfa-2b und Antazida wurden keine Wechselwirkungsstudien zwischen Rebetol und anderen Arzneimitteln durchgeführt.

Interferon alfa-2b: Es wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen Rebetol und Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b in einer pharmakokinetischen Mehrfachdosis-Studie beobachtet.

Antazida: Die Bioverfügbarkeit von Ribavirin 600 mg wurde durch die gleichzeitige Anwendung eines Magnesium-, Aluminium- und Simethicon-haltigen Antazidums vermindert. AUC_{tf} nahm um 14 % ab. Möglicherweise war die verminderte Bioverfügbarkeit in dieser Studie auf eine verzögerte Passage von Ribavirin oder einen veränderten pH-Wert zurückzuführen. Diese Wechselwirkung wird jedoch als klinisch nicht relevant angesehen.

Nukleosid-Analoga: Es wurde gezeigt, dass Ribavirin *in vitro* die Phosphorylierung von Zidovudin und Stavudin hemmt. Die klinische Relevanz dieser Ergebnisse ist nicht bekannt. Jedoch resultiert aus diesen *in vitro* Ergebnissen die Möglichkeit, dass die gleichzeitige Verabreichung von Rebetol mit entweder Zidovudin oder Stavudin zu einer erhöhten HIV-Plasma-Virämie führt. Daher wird empfohlen, dass bei Patienten, die gleichzeitig mit einem dieser Arzneistoffe und Rebetol behandelt werden, die Plasma-HIV-RNA-Spiegel eng kontrolliert werden. Bei einem Anstieg des HIV-RNA-Spiegels ist die gleichzeitige Anwendung von Rebetol und Reverse Transkriptase-Inhibitoren zu überdenken.

Die Verwendung von Nukleosid-Analoga, allein oder in Kombination mit anderen Nukleosiden, führte zu Laktatazidose. In vitro erhöht Ribavirin pharmakologisch die phosphorylierten Metaboliten der Purin-Nukleoside. Diese Aktivität könnte das Risiko einer Laktatazidose erhöhen, die durch Purin-Nukleosid-Analoga induziert wurde (z. B. Didanosin oder Abacavir).

Jegliche mögliche Wechselwirkung kann bis zu zwei Monate (fünf Halbwertszeiten von Ribavirin) nach Absetzen der Therapie mit Rebetol aufgrund der langen Halbwertszeit anhalten (siehe Abschnitt **5.2**).

Es gibt keine Hinweise darauf, dass Ribavirin Wechselwirkungen mit nicht-nukleosidalen Reverse Transkriptase-Inhibitoren oder Protease-Inhibitoren eingeht.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Die Anwendung von Rebetol ist während der Schwangerschaft kontraindiziert.

Präklinische Daten:

– Fertilität: Ribavirin zeigte in tierexperimentellen Studien reversible Auswirkungen auf die Spermatogenese (siehe Abschnitt **5.3**).
– Teratogenität: Bei allen Tierspezies, bei denen entsprechende Studien durchgeführt wurden, zeigte Ribavirin ein deutliches teratogenes und/oder embryotoxisches Potential bereits bei Dosen, die einem Zwanzigstel der für den Menschen empfohlenen Dosis entsprachen (siehe Abschnitt **5.3**).
– Genotoxizität: Ribavirin induziert Genotoxizität (siehe Abschnitt **5.3**).

Weibliche Patienten: Rebetol darf nicht von schwangeren Frauen eingenommen werden (siehe Abschnitte **4.3, 4.4** und **5.3**). Es muss besondere Vorsorge dafür getragen werden, eine Schwangerschaft bei weiblichen Patienten zu vermeiden. Mit der Rebetol-Therapie darf nicht begonnen werden, bevor nicht ein negativer Schwangerschaftstest unmittelbar vor Beginn der Therapie vorliegt. Frauen im gebärfähigen Alter und ihre Partner müssen beide wirksame Methoden zur Empfängnisverhütung während der Behandlung sowie einschließlich vier Monate nach Beendigung der Therapie anwenden; während dieser Zeit müssen regelmäßige monatliche Schwangerschaftstests durchgeführt werden (siehe Abschnitt **4.4**). Sollte trotzdem eine Schwangerschaft während der Behandlung oder innerhalb von vier Monaten nach Therapieende auftreten, muss die Patientin über das außerordentliche teratogene Risiko von Ribavirin für den Fetus aufgeklärt werden.

Männliche Patienten und deren Partnerinnen: Besondere Aufmerksamkeit ist nötig, um bei Partnerinnen männlicher Patienten, die Rebetol einnehmen, eine Schwangerschaft zu vermeiden (siehe Abschnitte **4.3, 4.4** und **5.3**). Ribavirin kumuliert intrazellulär und wird sehr langsam aus dem Körper eliminiert. Es ist nicht bekannt, ob in den Spermien enthaltenes Ribavirin seine potentiellen teratogenen oder genotoxischen Wirkungen auch auf den menschlichen Embryo/Fetus ausübt. Obwohl Daten aus annähernd 300 prospektiv verfolgten Schwangerschaften, mit einer Ribavirin-Belastung väterlicherseits, weder ein erhöhtes Risiko für Missbildungen im Vergleich zur breiten Bevölkerung, noch irgendein spezifisches Missbildungsmuster zeigten, muss männlichen Patienten und deren Partnerinnen im gebärfähigen Alter zu einer wirksamen, von beiden einzuhaltenden Empfängnisverhütung während der Behandlung sowie einschließlich der sieben Monate nach Beendigung der Therapie dringend geraten werden. Männer, deren Partnerinnen schwanger sind, müssen angehalten werden, ein Kondom zu verwenden, um eine Übertragung von Ribavirin auf die Partnerin so gering wie möglich zu halten.

Stillzeit: Es ist nicht bekannt, ob Ribavirin in die Muttermilch übertritt. Wegen des Nebenwirkungspotentials für gestillte Säuglinge muss vor Behandlungsbeginn abgestillt werden.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Rebetol hat keinen oder einen zu vernachlässigenden Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen. Aber das in Kombination gegebene Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b kann eine Wirkung haben. Daher müssen Patienten, bei denen während der Behandlung Müdigkeit, Schläfrigkeit oder Verwirrung auftritt, vorsichtig sein und das Führen von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen unterlassen.

4.8 Nebenwirkungen

Erwachsene:
Die Unbedenklichkeit von Rebetol Kapseln wurde aus Daten von drei klinischen Studien an Patienten ohne vorherige Interferonbehandlung (Interferon-naive Patienten) ermittelt: Zwei Studien untersuchten Rebetol in Kombination mit Interferon alfa-2b, eine Studie untersuchte Rebetol in Kombination mit Peginterferon alfa-2b.

Patienten, die nach einem vorherigen Rückfall nach Interferon-Therapie oder einer kürzeren Behandlungsdauer mit Interferon alfa-2b und Ribavirin behandelt werden, scheinen ein verbessertes Unbedenklichkeitsprofil zu haben, als das, was nachfolgend beschrieben wird.

Tabelle 4 beschreibt die Dosierungsschemata und die Anzahl an Patienten aus der Studienpraxis über ein Behandlungsjahr an Interferon-naiven Patienten. Die Nebenwirkungen für diese Patienten sind in *Tabelle 5* dargestellt.

Eine Abnahme der Hämoglobinkonzentration von > 4 g/dl wurde bei 30 % der Patienten beobachtet, die mit Rebetol und Peginterferon alfa-2b behandelt wurden bzw. bei 37 % der Patienten, die mit Rebetol und Interferon alfa-2b behandelt wurden. Die Hämoglobinwerte fielen unter 10 g/dl bei bis zu 14 % der erwachsenen Patienten und 7 % der Kinder und Jugendlichen, die mit Rebetol entweder in Kombination mit Peginterferon alfa-2b (nur Erwachsene) oder in Kombination mit Interferon alfa-2b behandelt wurden.

Die meisten Fälle von Anämie, Neutropenie und Thrombozytopenie waren mäßig (WHO-Grad 1 oder 2) ausgeprägt. Es gab einige schwerere Fälle von Neutropenie bei Patien-

Tabelle 4 Dosierungsschemata und Anzahl der Patienten

Behandlung	Dosierungsschema	Anzahl der über ein Jahr behandelten Patienten
Rebetol + Peginterferon alfa-2b	Rebetol (> 10,6 mg/kg/Tag) + Peginterferon alfa-2b (1,5 Mikrogramm/kg/Woche)	188
Rebetol + Interferon alfa-2b	Rebetol (1.000/1.200 mg/Tag) + Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. dreimal in der Woche)	505

Table 5 Berichtete Nebenwirkungen (mit einer Häufigkeit von 1 %– ≥10 %) von erwachsenen Patienten, die Rebetol Kapseln zusammen mit pegyliertem Interferon alfa-2b- oder Interferon alfa-2b-Injektionen einnehmen

Körpersystem	*≥ 10 %*	*5 %– < 10 %*	*1 %– < 5 %*
Beschwerden an der Injektionsstelle	Entzündung an der Injektionsstelle, Veränderungen an der Injektionsstelle		Schmerzen an der Injektionsstelle
Autonomes Nervensystem	Mundtrockenkeit	Vermehrtes Schwitzen	Flush, Störungen an den Tränendrüsen
Blut und Lymphsystem	Anämie, Neutropenie		Lymphozytopenie, Lymphadenopathie
Körper als Ganzes	Kopfschmerzen, Müdigkeit, Fieber, Muskelsteifigkeit, Grippeartige Symptome, Asthenie, Gewichtsabnahme	Schmerzen im Brustkorb, Schmerzen im oberen rechten Quadranten	Malaise, unspezifische Gewebsneubildung, periphere Ödeme
Herzkreislaufsystem		Tachykardie	Hypotension, Hypertension, Palpitationen, Synkope, Herzgeräusche
Zentrales und peripheres Nervensystem	Schwindel	Parästhesie	Konfusion, verminderte Libido, Hyperästhesie, Hypoästhesie, Tremor, Migräne, Muskelhypertonie, Ataxie, abnormales Weinen, Dysphonie
Endokrinologisches System		Hypothyreose	Hyperthyreose
Gastrointestinales System	Übelkeit, Anorexie, Diarrhö, Abdominalschmerzen, Erbrechen	Obstipation, Dyspepsie, Geschmacksveränderungen	Flatulenz, Zahnfleischbluten, Glossitis, dünnflüssiger Stuhl, Stomatitis, ulzerative Stomatitis, Gingivitis, Kolitis, Geschmacksverlust
Gehör und Vestibularsystem			Vertigo, Hörstörungen/Hörverlust, Tinnitus, Ohrenschmerzen
Leber-und Gallensystem			Hepatomegalie, Ikterus
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen			Hyperglykämie, Hyperurikämie, Hypokalzämie, Durst, Dehydratation
Muskel- und Skelettsystem	Myalgie, Arthralgie, Muskel- und Skelettschmerzen		Arthritis
Thrombozyten, Blut- und Gerinnungssystem			Thrombozytopenie, Bluterguss
Psyche	Depression, Reizbarkeit, Schlaflosigkeit, Angst, Konzentrationsschwäche, Gefühlsschwankungen	Agitation, Nervosität	Aggressives Verhalten, Somnolenz, Apathie, gesteigerter Appetit, ungewöhnliche Träume, Psychosen, Schlafstörungen, Suizidabsichten
Fortpflanzungsstörungen		Frauen: Menorrhagie, Menstruationsstörungen	Frauen: Amenorrhö, Dysmenorrhö, Brustschmerzen, Ovarialstörungen, Vaginalstörungen Männer: Impotenz
Störungen des Immunsystems	Virale Infektion		Herpes simplex, Pilzinfektion, Otitis media
Respirationssystem	Husten, Dyspnö, Pharyngitis	Trockener Husten, Rhinitis	Bronchitis, verstopfte Nase, Atembeschwerden, Rhinorrhö, Sinusitis, Epistaxis
Haut und Anhangsgebilde	Alopezie, Pruritus, Hauttrockenheit, Ausschlag		Ekzem, abnormale Haarstruktur, Photosensibilitätsreaktionen, Erythem, erythematöser Ausschlag, makulopapulöser Ausschlag, Akne, Dermatitis, Psoriasis, Verschlimmerung einer Psoriasis, Hautveränderungen
Nieren/Harnwegssystem			Harndrang, Harnwegsinfektion, abnormaler Harn, Prostatitis, Polyurie
Sehstörungen		Verschwommenes Sehen	Konjunktivitis, Sehstörungen, Augenschmerzen

ten, die mit Rebetol in Kombination mit Peginterferon alfa-2b behandelt wurden (WHO-Grad 3: 39 von 186 [21 %] und WHO-Grad 4: 13 von 186 [7 %]); es wurde auch von Leukopenie WHO Grad 3 bei 7 % dieser Behandlungsgruppe berichtet.

In einer klinischen Studie wurden lebensbedrohliche psychiatrische Nebenwirkungen bei Patienten, die mit Rebetol in Kombination mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b behandelt wurden, berichtet. Diese Nebenwirkungen schlossen Suizidabsichten (1 %) und Suizidversuche (0,4 %) ein. Nach der Markteinführung wurde selten von Psychosen und Halluzinationen berichtet.

Eine Erhöhung des Harnsäurespiegels und des indirekten Bilirubins verbunden mit Hämolyse wurde bei einigen Patienten beobachtet, die in klinischen Studien mit Rebetol in Kombination mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b behandelt wurden. Die Werte gingen jedoch innerhalb von vier Wochen nach Behandlungsende auf den Ausgangswert zurück. Unter den Patienten mit erhöhten Harnsäurewerten entwickelten nur sehr wenige, mit der Kombination behandelte Patienten eine klinische Gicht, von denen wiederum keiner eine Dosierungsänderung benötigte oder aus den klinischen Studien ausgeschlossen werden musste.

Nach der Markteinführung von Rebetol in Kombination mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b, wurde sehr selten über folgende Fälle berichtet:

Tabelle 5a Nebenwirkungen in pädiatrischen klinischen Studien (≥ 1 % der Patienten, die mit Rebetol + Interferon alfa-2b Injektionslösung behandelt wurden)

Körpersystem	*≥ 10 %*	*5 % – < 10 %*	*1 % – < 5 %*
Beschwerden an der Injektionsstelle	Reaktionen und Entzündungen an der Injektionsstelle	Schmerzen an der Injektionsstelle	
Autonomes Nervensystem			Flush, Störungen an den Tränendrüsen, vermehrtes Schwitzen
Körper als Ganzes	Müdigkeit, Fieber, Kopfschmerzen, Grippeartige Symptome, Malaise, Muskelsteifigkeit, Abnahme der Wachstumsrate (nicht altersgerechte Körpergrößen — und/oder Gewichtszunahme)		Asthenie, Schmerzen im Brustkorb, Erythem, Geschwulstbildung, Ödeme, Schmerzen im oberen rechten Quadranten
Zentrales und peripheres Nervensystem	Schwindel	Tremor	Verwirrtheit, Dysphonie, Hyperkinesie, Hyperästhesie, Hypoästhesie, Parästhesie, Harninkontinenz
Endokrinologisches System	Hypothyreose		Hyperthyreose, Virilismus
Gastrointestinales System	Abdominalschmerzen, Anorexie, Diarrhö, Übelkeit, Erbrechen		Obstipation, Dyspepsie, Gastroenteritis, gastroösophagealer Reflux, gastrointestinale Beschwerden, Glossitis, konsistenzverminderter Stuhl, Ulzera im Mund, rektale Beschwerden, Stomatitis, ulzerative Stomatitis, Zahnschmerzen, Probleme an den Zähnen
Infektionen und parasitäre Erkrankungen			Zahnabszess
Leber und Gallenwege			Störungen der Leberfunktion
Stoffwechsel und Ernährung			Hypertriglyceridämie, Hyperurikämie
Muskel-und Skelettsystem	Arthralgie, Muskel-/Skelettschmerzen, Myalgie		
Thrombozyten, Blut- und Gerinnungssystem			Blutergüsse, Thrombozytopenie
Psyche	Depression, Gefühlsschwankungen, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit	Agitiertheit, Somnolenz	Aggressives Verhalten, Angst, Apathie, gesteigerter Appetit, Verhaltensstörungen, Konzentrationsschwäche, ungewöhnliche Träume, Nervosität, Schlafstörungen, Somnambulismus, Suizidabsicht
Rote Blutkörperchen	Anämie		
Harntrakt			Enuresis, Miktionsbeschwerden, Harnwegsinfektion
Erkrankungen der Geschlechtsorgane, weiblich und männlich			Frauen: Amenorrhö, Menorrhagie, Menstruationsbeschwerden, Vaginalbeschwerden, Vaginitis Männer: Hodenschmerzen
Immunsystem	Virusinfektion		Bakterielle Infektion, Pilzinfektion, Herpes simplex, Otitis media
Atemtrakt	Pharyngitis	Epistaxis	Husten, Dyspnö, Verstopfung der Nase, Reizungen der Nase, Lungeninfektion, Rhinorrhö, Niesen, Tachypnö
Haut und Anhangsgebilde	Alopezie, Ausschlag	Pruritus	Akne, Ekzem, Hautrisse, Veränderungen an den Nägeln, Hauttrockenheit, Lichtempfindlichkeitsreaktionen, maculopapulöser Ausschlag, Verfärbung der Haut, Hautveränderungen
Gefäßsystem (extrakardial)		Blässe	Raynaud Syndrom
Augen			Konjunktivitis, Augenschmerzen, Sehstörungen
Weiße Blutkörperchen und Immunsystem	Neutropenie		Lymphadenopathie

Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems
Aplastische Anämie

Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen
Über mitochondriale Toxizität und Laktatazidose wurde bei HIV-positiven und gleichzeitig mit HCV infizierten Patienten berichtet, die eine NRTI-Therapie sowie Ribavirin erhielten.

Leber- und Gallenerkrankungen
Pankreatitis

Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes
Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische epidermale Nekrolyse.

Kinder und Jugendliche
In klinischen Studien mit 118 Kindern oder Jugendlichen im Alter von 3 bis 16 Jahren brachen 6 % die Therapie aufgrund von Nebenwirkungen ab. Generell war das Nebenwirkungsprofil in der begrenzten untersuchten pädiatrischen Behandlungsgruppe ähnlich dem von Erwachsenen, obwohl eine spezifisch pädiatrische Beobachtung, die Wachstumshemmung, während der Behandlung auftrat, die sich in der Abnahme der Körpergrößenperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile der Wachstumsgeschwindigkeit nach unten um 9 %) und der Körpergewichtsperzentile (Abweichung der mittleren Perzentile nach unten um 13 %) zeigte (siehe Abschnitt **4.4**). Des Weiteren wurde während der Behandlung und während der 6 Folgemonate nach der Behandlung häufiger von Suizidabsichten und Suizidversuchen im Vergleich zu erwachsenen Patienten (2,4 % zu 1 %) berichtet. Wie Erwachsene entwickelten auch Kinder und Jugendliche andere psychiatrische Nebenwirkungen (z. B. Depression, emotionale Labilität und Somnolenz) (siehe Abschnitt **4.4**). Zusätzlich traten Beschwerden an der Injektionsstelle, Fieber, Anorexie, Erbrechen und Gefühlsschwankungen bei Kindern und Jugendlichen häufiger als bei Erwachsenen auf. Dosisänderungen waren bei 30 % der Patienten nötig, hauptsächlich wegen Anämie und Neutropenie.
Tabelle 5a listet alle Nebenwirkungen auf, die in klinischen Studien mit Kindern berichtet wurden und die zuvor nicht mit ≥ 1 % Häufigkeit bei Erwachsenen berichtet wurden. Alle Ereignisse über die mit ≥ 10 % Häufigkeit in Studien mit Kindern berichtet wurde, wurden zuvor bei Erwachsenen *(Tabelle 5)* berichtet und werden nicht in den Tabellen für Kinder wiederholt.

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien mit Rebetol in Kombination mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b stellte die höchste Überdosis 10 g Rebetol (50 × 200 mg-Kapseln) und 39 Mio I.E. Interferon alfa-2b, Injektionslösung (13 subkutane Injektionen von jeweils 3 Mio I.E.) dar, die in suizidaler Absicht an einem Tag von einem Patienten angewendet worden war. Der Patient wurde für zwei Tage in der Notaufnahme beobachtet, ohne dass ein unerwünschtes Ereignis infolge der Überdosis auftrat.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: direkt wirkende Virustatika, Nukleoside und Nukleotide (exkl. Reverse Transkriptase-Inhibitoren), ATC-Code: J05A B04

Bei Ribavirin (Rebetol) handelt es sich um ein synthetisch hergestelltes Nukleosid-Analogon, das eine *in vitro* Aktivität gegenüber einigen RNA- und DNA-Viren aufweist. Der Mechanismus, durch den Rebetol in Kombination mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b seine Wirkung gegenüber HCV entfaltet, ist unbekannt. Zubereitungen einer peroralen Rebetol-Monotherapie wurden in verschiedenen klinischen Studien zur Therapie der chronischen Hepatitis C überprüft. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen zeigten, dass nach 6 bis 12 Monaten Therapie und 6-monatiger Nachbeobachtung die Rebetol-Monotherapie zu keiner Hepatitisvirus (HCV-RNA) eliminierenden Wirkung oder einer Verbesserung der Leberhistologie führte.

Klinische Studien mit Rebetol bei Erwachsenen
Die Anwendung von Rebetol als Kombinationsbehandlung mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b wurde in fünf klinischen Studien bewertet. Die für diese Studien ausgewählten Patienten hatten chronische Hepatitis C, nachgewiesen durch eine positive HCV-RNA-Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) (> 30 I.E./ml), eine Leberbiopsie, die übereinstimmend die histologische Diagnose einer chronischen Hepatitis ergab, wobei ein anderer Grund für die chronische Hepatitis ausgeschlossen wurde, sowie einen abnormalen ALT(GPT)-Serum-Spiegel.

Rückfall-Patienten
Zwei klinische Studien untersuchten die Anwendung der Kombinationsbehandlung bestehend aus Rebetol + Interferon alfa-2b an Rückfall-Patienten (C95-144 and I95-145); 345 Patienten mit chronischer Hepatitis, die nach einer Interferon-Behandlung einen Rückfall erlitten hatten, wurden über sechs Monate behandelt, mit einer 6monatigen Nachbeobachtungsphase. Die Kombinationtherapie mit Rebetol + Interferon alfa-2b führte zu einem anhaltenden virologischen Ansprechen, das 10mal höher war wie das mit Interferon alfa-2b alleine (49 % vs 5 %, $p < 0{,}0001$). Dieser Nutzen wurde aufrecht erhalten unabhängig von der Standardindikatoren für ein Ansprechen auf Interferon alfa-2b wie Viruslast, HCV-Genotyp und histologisches Stadium.

Naive Patienten
Drei klinische Studien untersuchten die Anwendung von Interferon an naiven Patienten, zwei mit Rebetol + Interferon alfa-2b (C95-132 and I95-143) und eine mit Rebetol + Peginterferon alfa-2b (C/I98-580). In allen Fällen betrug die Behandlung ein Jahr mit einer Nachbeobachtungsphase von sechs Monaten. Das anhaltende Ansprechen am Ende der Nachbeobachtungsphase war signifikant erhöht durch den Zusatz von Rebetol zu Interferon alfa-2b (41 % vs 16 %, $p < 0{,}001$).

In den klinischen Studien C95-132 und I95-143 erwies sich die Kombinationstherapie bestehend aus Rebetol + Interferon alfa-2b als signifikant wirksamer als die Interferon alfa-2b-Monotherapie (Verdopplung des anhaltenden Ansprechens). Die Kombinationstherapie reduzierte auch die Rückfallrate. Dies galt für alle HCV-Genotypen, insbesondere Genotyp 1, bei dem die Rückfallrate um 30 % reduziert wurde verglichen mit der Interferon alfa-2b-Monotherapie.

In der klinischen Studie C/I98-580 wurden 1.530 naive Patienten über ein Jahr mit einem der folgenden Kombinations-Dosierungsschemata behandelt:
- Rebetol (800 mg/Tag) + Peginterferon alfa-2b (1,5 Mikrogramm/kg/Woche) (n = 511).
- Rebetol (1.000/1.200 mg/Tag) + Peginterferon alfa-2b (1,5 Mikrogramm/kg/Woche über einen Monat, gefolgt von 0,5 Mikrogramm/kg/Woche über 11 Monate) (n = 514).
- Rebetol (1.000/1.200 mg/Tag) + Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) (n = 505).

In dieser Studie war die Kombination von Rebetol und Peginterferon alfa-2b (1,5 Mikrogramm/kg/Woche) signifikant wirksamer als die Kombination von Rebetol und Interferon alfa-2b, insbesondere bei mit Genotyp 1 infizierten Patienten. Das Langzeitansprechen wurde festgelegt durch die Ansprechrate 6 Monate nach Therapieende.

Der HCV-Genotyp und der Ausgangswert der Viruslast sind prognostische Faktoren, die bekannte Einflussfaktoren für die Ansprechrate sind. Jedoch wurde in dieser Studie auch gezeigt, dass die Ansprechrate auch von der verabreichten Rebetol-Dosis in Kombination mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b abhängt. Bei den Patienten, die ungeachtet des Genotyps oder der Viruslast > 10,6 mg/kg Rebetol (800 mg-Dosis für einen durchschnittlichen 75 kg-Patienten) erhielten, waren die Ansprechraten signifikant höher als bei den Patienten, die ≤ 10,6 mg/kg Rebetol erhielten *(Tabelle 5b),* während die Ansprechraten bei Patienten, die > 13,2 mg/kg Rebetol erhielten, sogar noch höher waren.

In einer separaten Studie erhielten 224 Patienten mit Genotyp 2 oder 3 für 6 Monate subkutan PegIntron 1,5 Mikrogramm/kg einmal wöchentlich in Kombination mit Ribavirin 800 mg – 1.400 mg peroral (körpergewichtsadaptiert, nur 3 Patienten mit einem Gewicht von > 105 kg erhielten die noch nicht-validierte Dosis von 1.400 mg) *(Tabelle 6).* 24 % der Patienten hatten Bindegewebsbrücken oder Zirrhose (Knodell 3/4).

Bei der in dieser Studie angewendeten Therapiedauer von 6 Monaten war die Therapie besser verträglich als bei der einjährigen Therapiedauer in der Zulassungsstudie zur Kombinationstherapie; bzgl. Therapieabbrüchen 5 % vs. 14 % bzgl. Dosierungsänderungen 18 % vs. 49 %.

Vorhersagbarkeit von anhaltendem virologischem Ansprechen
Das virologische Ansprechen in Woche 12, definiert als Abnahme der Viruslast um

Tabelle 5b Langzeitansprechen bei Rebetol + Peginterferon alfa-2b (abhängig von Rebetol-Dosis [mg/kg], Genotyp und Viruslast)

HCV-Genotyp	Rebetol-Dosis (mg/kg)	P 1,5/R	P 0,5/R	I/R
Alle Genotypen	*Alle*	*54 %*	*47 %*	*47 %*
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genotyp 1	*Alle*	*42 %*	*34 %*	*33 %*
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotyp 1 ≤ 600.000 I.E./ml	Alle	73 %	51 %	45 %
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotyp 1 > 600.000 I.E./ml	Alle	30 %	27 %	29 %
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	*Alle*	*82 %*	*80 %*	*79 %*
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P1,5/R Rebetol (800 mg) + Peginterferon alfa-2b (1,5 Mikrogramm/kg)
P0,5/R Rebetol (1.000/1.200 mg) + Peginterferon alfa-2b (1,5 bis 0,5 Mikrogramm/kg)
I/R Rebetol (1.000/1.200 mg) + Interferon alfa-2b (3 Mio I.E.)

Tabelle 6 Virologisches Ansprechen am Ende der Behandlung, anhaltendes virologisches Ansprechen und Rückfallquote nach HCV-Genotypen und Viruslast*

	Peginterferon alfa-2b 1,5 µg/kg einmal wöchentlich plus Rebetol 800–1.400 mg/Tag		
	Ansprechen am Behandlungsende [EOT]	Anhaltendes virologisches Ansprechen [SVR]	Rückfallquote [Relapse]
Alle Studienpatienten	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600.000 I.E./ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600.000 I.E./ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600.000 I.E./ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600.000 I.E./ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

* Alle Studienpatienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA in Woche 12 der Nachbeobachtungsphase und fehlenden Daten in Woche 24 der Nachbeobachtungsphase wurden als Patienten mit einem Langzeitansprechen (Responder) betrachtet. Alle Studienpatienten mit fehlenden Daten während und nach Woche 12 der Nachbeobachtungsphase wurden als Patienten mit keinem dauerhaften Therapieerfolg (Non-Responder) in Woche 24 betrachtet.

Tabelle 7 Vorhersagbarkeit von anhaltendem Ansprechen auf Basis des viralen Ansprechens in Woche 12 und Genotyp*

Behandlung	Genotyp	Virales Ansprechen in Woche 12	Anhaltendes Ansprechen	negativer Vorhersagewert
Rebetol (> 10,6 mg/kg) + Peginterferon alfa-2b 1,5 48-wöchige Behandlung	1	Ja 75 % (82/110)	71 % (58/82)	—
		Nein 25 % (28/110)	0 % (0/28)	100 %
Rebetol 800–1.400 mg + Peginterferon alfa-2b 1,5 24-wöchige Behandlung	2 und 3	Ja 99 % (213/215)	83 % (177/213)	—
		Nein 1 % (2/215)	50 % (1/2)	50 %

* spiegelt Patienten wider, für die 12 Wochen-Daten verfügbar waren

2 Zehnerpotenzen oder nicht mehr nachweisbare HCV-RNA-Spiegel, hat sich als prognostisches Merkmal für ein anhaltendes Ansprechen erwiesen *(Tabelle 7)*.

Klinische Studien mit Rebetol bei Kindern und Jugendlichen:
Kinder und Jugendliche im Alter von 3 bis 16 Jahren mit kompensierter chronischer Hepatitis C und nachgewiesener HCV-RNA (durch ein Zentrallabor mittels eines zu Forschungszwecken bestimmten RT-PCR Assays) waren in zwei multizentrischen Studien eingebunden und erhielten täglich 15 mg/kg Rebetol zuzüglich 3 Mio I.E./m² Interferon alfa-2b dreimal in der Woche für 1 Jahr, gefolgt von 6 Monaten Nachbeobachtung nach Therapieende. Insgesamt waren 118 Patienten eingebunden: 57 % männlich, 80 % kaukasisch und 78 % Genotyp 1, 64 % ≤ 12 Jahren. Die Studienpopulation bestand hauptsächlich aus Kindern mit leicht- bis mittelgradiger Hepatitis C. Die dauerhaften virologischen Ansprechenraten bei Kindern und Jugendlichen waren denen bei Erwachsenen ähnlich. Aufgrund mangelnder Daten bei Kindern mit schwerem Krankheitsverlauf und aufgrund des Nebenwirkungspotentials, muss das Nutzen-/Risikoverhältnis der Kombination von Ribavirin und Interferon alfa-2b bei dieser Population sorgfältig betrachtet werden (siehe Abschnitte **4.1, 4.4** und **4.8**).

Die Studienergebnisse sind in *Tabelle 8* zusammengefasst.

Tabelle 8 Virologisches Ansprechen bei zuvor unbehandelten Kindern und Jugendlichen

	Rebetol 15 mg/kg/Tag + Interferon alfa-2b 3 Mio I.E./m² dreimal in der Woche
Gesamtes Ansprechen[1] (n = 118)	54 (46 %)*
Genotyp 1 (n = 92)	33 (36 %)*
Genotyp 2/3/4 (n = 26)	21 (81 %)*

* Anzahl (%) der Patienten
[1] Definiert als HCV-RNA unter der Nachweisgrenze unter Verwendung eines zu Forschungszwecken bestimmten RT-PCR Assays am Ende der Behandlung und während der Beobachtungsperiode

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Ribavirin wird nach peroraler Einnahme einer Einzeldosis rasch resorbiert (mittlere T_{max} = 1,5 Stunden), gefolgt von einer raschen Verteilungs- und einer verlängerten Eliminierungsphase (die Halbwertszeiten für die Einzeldosis betragen für die Resorption 0,05 Stunden, für die Verteilung 3,73 Stunden und für die Eliminierung 79 Stunden). Ribavirin wird umfassend resorbiert, wobei ca. 10 % einer radioaktiv markierten Dosis mit den Fäzes ausgeschieden werden. Die absolute Bioverfügbarkeit beträgt jedoch ca. 45–65 %. Dies scheint auf einen First-Pass-Metabolismus zurückzuführen zu sein. Das Verhältnis zwischen der Dosis und AUC_{tf} nach Einzeldosen von 200–1.200 mg Ribavirin ist linear. Das Verteilungsvolumen beträgt ungefähr 5.000 l. Ribavirin bindet nicht an Plasmaproteine.

Nach oralen Einzeldosen wiesen die pharmakokinetischen Größen von Ribavirin eine hohe inter- und intraindividuelle Variabilität (intraindividuelle Variabilität von etwa 30 % bei AUC und C_{max}) auf, die ihre Ursache in dem extensiven First-Pass-Metabolismus und dem Transfer innerhalb und außerhalb des Blutkompartimentes haben könnten.

Der Transport von Ribavirin in Nicht-Plasma-Kompartiment wurde sehr ausgiebig an Erythrozyten untersucht. Es wurde nachgewiesen, dass er primär über einen äquilibrierenden Nukleosid-Transporter des e_s-Typs erfolgt. Dieser Transportertyp ist auf praktisch allen Zelltypen vorhanden und könnte für

das hohe Verteilungsvolumen von Ribavirin verantwortlich sein. Das Verhältnis zwischen Vollblut- und Plasma-Ribavirin-Konzentration beträgt annähernd 60 : 1. Der überwiegende Anteil des gesamten Ribavirins im Blut liegt in Form von Ribavirin-Nukleotiden in Erythrozyten vor.

Die Metabolisierung von Ribavirin erfolgt über zwei Wege: 1) durch reversible Phosphorylierung; 2) durch einen Abbauweg mit Deribosylierung und Amidhydrolyse, so dass ein Triazolcarbonsäure-Metabolit entsteht. Ribavirin sowie seine Triazolcarbamid- und Triazolcarbonsäure-Metaboliten werden ebenfalls über die Niere ausgeschieden.

Bei Mehrfachdosierung kumuliert Ribavirin ausgiebig im Plasma wobei $AUC_{12\,h}$ der Mehrfachdosis das 6fache der Einzeldosis beträgt. Nach peroraler Einnahme von 2 × 600 mg/Tag wurde der Steady State nach ca. vier Wochen erreicht, wobei die mittleren Plasmakonzentrationen im Steady State ungefähr 2.200 ng/ml betrugen. Nach Absetzen der Therapie betrug die Halbwertszeit ungefähr 298 Stunden, was wahrscheinlich die langsame Eliminierung aus den Nicht-Plasma-Kompartimenten widerspiegelt.

Wechselwirkungen mit Nahrung: Die Bioverfügbarkeit einer peroral eingenommenen Einzeldosis von Ribavirin wurde durch eine gleichzeitige fettreiche Mahlzeit erhöht (AUC_{tf} und C_{max} nahmen beide um 70 % zu). Die erhöhte Bioverfügbarkeit in dieser Studie ist möglicherweise auf eine verzögerte Passage von Ribavirin oder einen veränderten pH-Wert zurückzuführen. Die klinische Relevanz der Ergebnisse dieser Einzeldosisstudie ist nicht bekannt. In der klinischen Pivotal-Studie zur Verträglichkeit wurden die Patienten angehalten, Ribavirin mit der Nahrung einzunehmen, um die maximale Plasmakonzentration von Ribavirin zu erreichen.

Nierenfunktion: Die Pharmakokinetik einer Ribavirin-Einzeldosis war bei Patienten mit Nierenfunktionsstörung verändert (AUC_{tf} und C_{max} erhöht), verglichen mit Kontrollpatienten (Kreatinin-Clearance > 90 ml/Minute). Dies scheint auf die Verminderung der scheinbaren Clearance bei diesen Patienten zurückzuführen zu sein. Die Konzentration von Ribavirin wird durch Hämodialyse kaum verändert.

Leberfunktion: Die Pharmakokinetik einer Ribavirin-Einzeldosis entsprach bei Patienten mit leichter, mäßiggradiger oder schwerer Leberfunktionsstörung (Child-Pugh-Klassifikation A, B oder C) der Pharmakokinetik bei gesunden Probanden.

Geriatrische Patienten (≥ 65 Jahre): Es wurden bislang keine spezifischen pharmakokinetischen Daten an geriatrischen Patienten erhoben. In einer pharmakokinetischen Studie an verschiedenen Populationen war das Alter jedoch kein Schlüsselfaktor für die Kinetik von Ribavirin. Der entscheidende Faktor ist die Nierenfunktion.

Eine pharmakokinetische Auswertung bezogen auf verschiedene Populationen wurde anhand von wenigen erhobenen Serumkonzentrationswerten aus vier kontrollierten klinischen Studien durchgeführt. Das entwickelte Clearance-Modell zeigte, dass Körpergewicht, Geschlecht, Alter und Serumkreatinin die wichtigsten Kovariablen waren. Bei Männern lag die Clearance um 20 % höher als bei Frauen. Die Clearance nahm mit dem Körpergewicht zu und ging bei Patienten über 40 Jahren zurück. Die Auswirkungen dieser Kovariablen auf die Ribavirin-Clearance scheint aufgrund der erheblichen Restvariabilität, die bei diesem Modell außer Acht gelassen wurde, von begrenzter klinischer Bedeutung zu sein.

Kinder und Jugendliche: Die pharmakokinetischen Eigenschaften der Mehrfachdosierung für Rebetol Kapseln und Interferon alfa-2b für Kinder und Jugendliche zwischen 5 und 16 Jahren mit chronischer Hepatitis C sind in ***Tabelle 9*** zusammengefasst. Die Pharmakokinetik von Rebetol und Interferon alfa-2b (Dosis-normalisiert) ist bei Erwachsenen und Kindern oder Jugendlichen ähnlich.

Tabelle 9 Durchschnittliche (% CV) pharmakokinetische Parameter der Mehrfachdosierung für Interferon alfa-2b und Rebetol Kapseln bei Verabreichung an Kinder und Jugendliche mit chronischer Hepatitis C

Parameter	*Rebetol* 15 mg/kg/Tag verteilt auf 2 Dosen (n = 17)	*Interferon alfa-2b* 3 Mio I.E./m² dreimal in der Woche (n = 54)
T_{max} (h)	1,9 (83)	5,9 (36)
C_{max} (ng/ml)	3.275 (25)	51 (48)
AUC*	29.774 (26)	622 (48)
Scheinbare Clearance l/h/kg	0,27 (27)	nicht durchgeführt

* AUC_{12} (ng · h/ml) für Rebetol; AUC_{0-24} (I.E.h/ml) für Interferon alfa-2b

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Ribavirin: Ribavirin hat sich bei allen Tierspezies, mit denen Studien durchgeführt wurden und bei Dosierungen weit unterhalb der für den Menschen empfohlenen Dosis, als embryotoxisch oder teratogen oder beides erwiesen. Missbildungen an Schädel, Gaumen, Auge, Kiefer, Gliedmaßen, Knochengerüst und Gastrointestinaltrakt wurden beobachtet. Häufigkeit und Schweregrad der teratogenen Effekte nahmen mit ansteigender Dosis zu. Die Überlebensfähigkeit der Feten und Nachkommen war vermindert.

Die Haupttoxizität von Ribavirin in tierexperimentellen Studien betrifft die Erythrozyten. Eine Anämie tritt kurz nach Einleitung der Therapie auf, ist aber bei Absetzen der Therapie rasch reversibel.

Im Rahmen von 3- und 6-monatigen Untersuchungen an Mäusen, in denen die Wirkung von Ribavirin auf die Hoden und Spermien geprüft werden sollte, traten Veränderungen an Spermien bei einer Dosierung von 15 mg/kg und darüber auf. Diese Dosen führen bei Tieren zu systemischen Expositionen, die weit unter denen beim Menschen bei therapeutischen Dosen liegen. Nach Absetzen der Therapie trat innerhalb von ein oder zwei Spermatogenesezyklen eine vollständige Erholung von der Ribavirin-induzierten testikulären Toxizität ein (siehe Abschnitt **4.6**).

Studien zur Genotoxizität haben gezeigt, dass Ribavirin eine genotoxische Aktivität ausübt. Im Balb/3T3-*in-vitro*-Transformations-Test war Ribavirin positiv. Eine genotoxische Aktivität wurde im Maus-Lymphoma-Test und bei Dosierungen von 20–200 mg/kg im Maus-Mikrokern-Test beobachtet. Ein Dominant-Letal-Test bei Ratten war negativ, was darauf hindeutet, dass bei Ratten etwaig aufgetretene Mutationen nicht durch männliche Gameten weitergegeben wurden.

Herkömmliche Kanzerogenitätsstudien an Nagetieren mit niedriger Exposition im Vergleich zur Exposition beim Menschen unter therapeutischen Bedingungen (Faktor 0,1 bei Ratten und 1 bei Mäusen) ließen keine tumorerzeugende Aktivität von Ribavirin erkennen. Darüber hinaus erzeugte Ribavirin keine Tumoren in einer 26-Wochen Kanzerogenitätsstudie am heterozygoten p53(+/–) Mausmodell bei der maximal tolerierten Dosis von 300 mg/kg (Exposition im Plasma annähernd 2,5-fach im Vergleich zum Menschen). Diese Studien deuten darauf hin, dass ein kanzerogenes Potential von Ribavirin bei Menschen unwahrscheinlich ist.

Ribavirin plus Interferon alfa-2b: In Kombination mit Peginterferon alfa-2b oder Interferon alfa-2b bewirkte Ribavirin keine Effekte, die nicht schon vorher mit jedem der arzneilich wirksamen Substanzen alleine aufgetreten waren. Die größte behandlungsbedingte Veränderung war eine reversible, schwache bis mäßige Anämie, deren Schweregrad größer war als der durch die einzelnen Wirkstoffe alleine verursachte Schaden.

Es wurden keine Studien an juvenilen Tieren durchgeführt, um die Auswirkungen der Behandlung auf das Wachstum, die Entwicklung, geschlechtliche Reifung und das Verhalten zu untersuchen.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sonstige Bestandteile

Kapsel-Inhalt:
- Mikrokristalline Cellulose,
- Lactose-Monohydrat,
- Croscarmellose-Natrium,
- Magnesiumstearat.

Kapselhülle:
- Gelatine,
- Titandioxid.

Kapselprägung:
- Schellack,
- Propylenglycol,
- Ammoniumhydroxid,
- Farbstoff (E 132).

6.2 Inkompatibilitäten

Nicht zutreffend.

Rebetol 200 mg Hartkapseln

SP Europe

essex pharma

6.3 Dauer der Haltbarkeit

2 Jahre

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Nicht über 30 ° C lagern

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Ribavirin Kapseln sind in Blistern, bestehend aus Polyvinylchlorid (PVC)/Polyethylen (PE)/Polyvinylidenchlorid (PVdC), abgepackt.

Ribavirin Kapseln werden wie folgt angeboten:

– 7 Blisterpackungen zu je 12 Kapseln (insgesamt 84 Kapseln)
– 14 Blisterpackungen zu je 10 Kapseln (insgesamt 140 Kapseln)
– 14 Blisterpackungen zu je 12 Kapseln (insgesamt 168 Kapseln)

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Hinweise für die Handhabung

Keine speziellen Hinweise.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

SP Europe
73, rue de Stalle
BE-1180 Bruxelles
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/99/107/001 84 Hartkapseln
EU/1/99/107/002 140 Hartkapseln
EU/1/99/107/003 168 Hartkapseln

9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Zulassung:
7. Mai 1999

Datum der letzten Verlängerung der Zulassung:
02. September 2004

10. STAND DER INFORMATION

Januar 2005

Zentrale Anforderung an:

BPI Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 12 55
88322 Aulendorf

SP Europe essex pharma

PegIntron vorgefüllter Injektor

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

PegIntron 50 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor
PegIntron 80 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor
PegIntron 100 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor
PegIntron 120 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor
PegIntron 150 Mikrogramm Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung in einem vorgefüllten Injektor

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jeder vorgefüllte Injektor von PegIntron 50 Mikrogramm enthält eine ausreichende Menge an Peginterferon alfa-2b, auf Proteinbasis berechnet, als Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung sowie die entsprechende Menge an Lösungsmittel, um 50 Mikrogramm Peginterferon alfa-2b in 0,5 ml zu liefern, wenn die Auflösung wie vorgeschrieben erfolgt.

Jeder vorgefüllte Injektor von PegIntron 80 Mikrogramm enthält eine ausreichende Menge an Peginterferon alfa-2b, auf Proteinbasis berechnet, als Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung sowie die entsprechende Menge an Lösungsmittel, um 80 Mikrogramm Peginterferon alfa-2b in 0,5 ml zu liefern, wenn die Auflösung wie vorgeschrieben erfolgt.

Jeder vorgefüllte Injektor von PegIntron 100 Mikrogramm enthält eine ausreichende Menge an Peginterferon alfa-2b, auf Proteinbasis berechnet, als Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung sowie die entsprechende Menge an Lösungsmittel, um 100 Mikrogramm Peginterferon alfa-2b in 0,5 ml zu liefern, wenn die Auflösung wie vorgeschrieben erfolgt.

Jeder vorgefüllte Injektor von PegIntron 120 Mikrogramm enthält eine ausreichende Menge an Peginterferon alfa-2b , auf Proteinbasis berechnet, als Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung sowie die entsprechende Menge an Lösungsmittel, um 120 Mikrogramm Peginterferon alfa-2b in 0,5 ml zu liefern, wenn die Auflösung wie vorgeschrieben erfolgt.

Jeder vorgefüllte Injektor von PegIntron 150 Mikrogramm enthält eine ausreichende Menge an Peginterferon alfa-2b, auf Proteinbasis berechnet, als Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung sowie die entsprechende Menge an Lösungsmittel, um 150 Mikrogramm Peginterferon alfa-2b in 0,5 ml zu liefern, wenn die Auflösung wie vorgeschrieben erfolgt.

Der arzneilich wirksame Bestandteil ist kovalent gebundenes rekombinantes Interferon alfa-2b* an Monomethoxy-Polyethylenglycol. Die Wirkstärke dieses Produktes darf nicht mit der anderer pegylierter oder nichtpegylierter Proteine der gleichen therapeutischen Klasse verglichen werden. Für weitere Informationen, siehe Abschnitt **5.1.**

* rDNA technologisch hergestellt aus *E.coli* Zellen mittels eines gentechnologisch hybridisierten Plasmids, welches ein Interferon alfa-2b Gen aus menschlichen Leukozyten enthält.

Sonstige Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung

Das weiße Pulver und das klare und farblose Lösungsmittel befinden sich beide in einem Zweikammer-Zylinder, eingebaut in einem vorgefüllten Injektor zur Einmalanwendung.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

PegIntron ist indiziert zur Behandlung erwachsener Patienten mit chronischer Hepatitis C, die erhöhte Transaminasenwerte ohne Leberdekompensation haben und die Serum-HCV-RNA-positiv oder anti-HCV-positiv sind (siehe Abschnitt **4.4**).

Die beste Art, PegIntron bei dieser Indikation anzuwenden, ist die Kombination mit Ribavirin.

Diese Kombination ist sowohl bei naiven Patienten als auch bei Patienten indiziert, die zuvor auf eine Interferon alpha-Monotherapie angesprochen haben (mit einer Normalisierung der ALT-Werte am Ende der Behandlung), die aber später einen Rückfall erlitten haben.

Die Interferon-Monotherapie, einschließlich PegIntron, ist hauptsächlich indiziert im Fall einer Intoleranz oder einer Gegenanzeige gegenüber Ribavirin.

Die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels (SPC) von Ribavirin ist ebenfalls zu beachten, wenn PegIntron in Kombination mit Ribavirin angewendet werden soll.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Behandlung sollte nur von einem Arzt mit Erfahrung in der Behandlung von Patienten mit Hepatitis C eingeleitet und überwacht werden.

Zu verabreichende Dosierung
PegIntron ist als einmal wöchentliche subkutane Injektion zu verabreichen. Die verabreichte Dosis hängt davon ab, ob es in Kombination mit Ribavirin oder als Monotherapie angewendet wird.

Kombinationstherapie
PegIntron 1,5 Mikrogramm/kg/Woche in Kombination mit Ribavirin-Kapseln.

Die verordnete Dosis von 1,5 µg/kg PegIntron, die in Kombination mit Ribavirin angewendet wird, kann über Gewichtskategorien, wie in ***Tabelle 1*** aufgeführt, der entsprechenden Injektor-Stärke/Stärke der Durchstechflaschen, zugeordnet werden. Die Ribavirin-Kapseln werden täglich in zwei geteilten Dosen oral mit Nahrung eingenommen (morgens und abends).
Siehe Tabelle 1

Dauer der Behandlung

Vorhersagbarkeit von anhaltendem virologischem Ansprechen: bei Patienten, die mit einem Genotyp 1-Virus infiziert sind und in Woche 12 kein virologisches Ansprechen zeigen, ist es sehr unwahrscheinlich, dass diese doch noch ein anhaltendes virologisches Ansprechen zeigen (siehe auch Abschnitt **5.1**).

- **Genotyp 1:** Bei Patienten, die in Woche 12 ein virologisches Ansprechen zeigen, sollte die Behandlung weitere neun Monate fortgesetzt werden (d.h. Gesamtdauer von 48 Wochen).
- **Genotyp 2 oder 3:** Es wird empfohlen, dass alle Patienten für 24 Wochen behandelt werden.
- **Genotyp 4:** Generell werden Patienten, die mit Genotyp 4 infiziert sind, als schwieriger zu behandeln angesehen. Daten aus einer begrenzten Anzahl von Studien (n = 66) legen nahe, dass diese mit der Dosierung der Genotyp 1-Patienten behandelt werden.

PegIntron-Monotherapie
In der Monotherapie beträgt das PegIntron-Dosierungsschema 0,5 oder 1,0 Mikrogramm/kg/Woche.

Die niedrigste verfügbare Stärke der Durchstechflaschen bzw. des Injektors beträgt 50 µg/0,5 ml; deshalb muss für Patienten mit

Tabelle 1 Dosierungsschema für die Kombinationsbehandlung

Körpergewicht (kg)	*PegIntron*		*Ribavirin Kapseln*	
	Stärke der Durchstechflasche/des Injektors (µg/0,5 ml)	*Wöchentlich zu verabreichende Dosis (ml)*	*Tägliche Gesamtdosis (mg)*	*Anzahl der Kapseln (200 mg)*
< 40	50	0,5	800	4 [a]
40 – 50	80	0,4	800	4 [a]
51 – 64	80	0,5	800	4 [a]
65 – 75	100	0,5	1.000	5 [b]
76 – 85	120	0,5	1.000	5 [b]
> 85	150	0,5	1.200	6 [c]

[a]: 2 morgens, 2 abends [b]: 2 morgens, 3 abends [c]: 3 morgens, 3 abends

PegIntron vorgefüllter Injektor

SP Europe essex pharma

Tabelle 2 Dosierungsschema für die Monotherapie				
	0,5 µg/kg		*1,0 µg/kg*	
Körpergewicht (kg)	*Stärke der Durchstechflasche/des Injektors (µg/0,5 ml)*	*Wöchentlich zu verabreichende Dosis (ml)*	*Stärke der Durchstechflasche/des Injektors (µg/0,5 ml)*	*Wöchentlich zu verabreichende Dosis (ml)*
30–35	50*	0,15	50	0,3
36–45	50*	0,2	50	0,4
46–56	50*	0,25	50	0,5
57–72	50	0,3	80	0,4
73–88	50	0,4	80	0,5
89–106	50	0,5	100	0,5
>106**	80	0,4	120	0,5

* Es müssen Durchstechflaschen verwendet werden. Minimum der Abgabemenge des Injektors beträgt 0,3 ml.
** Für Patienten >120 kg, 80 µg/0,5 ml Durchstechflaschen benutzen

Richtlinien für die Dosisreduktion der Kombinationstherapie

Tabelle 2a Richtlinien für die Dosierungsänderung für die Kombinationstherapie (mit Ribavirin)			
Laborwerte	*Nur die Ribavirin-Dosis auf 600 mg/Tag* reduzieren, wenn:*	*Nur PegIntron auf die Hälfte reduzieren, wenn:*	*Absetzen der Kombinationstherapie, wenn:*
Hämoglobin	<10 g/dl	—	<8,5 g/dl
Hämoglobin bei Patienten mit stabiler Herzerkrankung in der Anamnese	Abnahme des Hämoglobins ≥2 g/dl über einen beliebigen 4wöchigen Zeitraum während der Behandlung (dauerhafte Dosisreduzierung)		<12 g/dl nach 4 Wochen mit reduzierter Dosis
Leukozyten	—	$<1,5 \times 10^9$/l	$<1,0 \times 10^9$/l
Neutrophile Granulozyten	—	$<0,75 \times 10^9$/l	$<0,5 \times 10^9$/l
Thrombozyten	—	$<50 \times 10^9$/l	$<25 \times 10^9$/l
Direktes Bilirubin	—	—	2,5 × ONG**
Indirektes Bilirubin	>5 mg/dl	—	>4 mg/dl (über >4 Wochen)
Kreatinin	—	—	>2,0 mg/dl
GPT/GOT (ALT/AST)	—	—	2 × Ausgangswert und >10 × ONG**

* Patienten, deren Dosis an Ribavirin auf 600 mg täglich reduziert wurde, erhalten eine 200 mg-Kapsel morgens und zwei 200 mg-Kapseln abends.
** Obere Normgrenze

Tabelle 2b Reduzierte PegIntron Dosierung für die Kombinationstherapie				
Körpergewicht (kg)	*Angestrebte reduzierte Dosis (µg)*	*Stärke der Durchstechflasche/des Injektors (µg/0,5 ml)*	*Wöchentlich zu verabreichende Dosis (ml)*	*Abgegebene Menge (µg)*
<40	25	50*	0,25	25
40–50	32	50	0,3	30
51–64	40	50	0,4	40
65–75	50	50	0,5	50
76–85	60	80	0,4	64
>85	75	100	0,4	80

* Es müssen Durchstechflaschen verwendet werden. Minimum der Abgabemenge des Injektors beträgt 0,3 ml.

einer verordneten Dosis von 0,5 µg/kg/Woche, eine Anpassung der Dosierung über das Volumen, wie in ***Tabelle 2*** gezeigt, vorgenommen werden. Für die Dosierung von 1,0 µg/kg können ähnliche Volumenanpassungen, wie in ***Tabelle 2*** angegeben, vorgenommen werden oder unterschiedliche Stärken der Durchstechflaschen verwendet werden.

Dauer der Behandlung
Bei Patienten, die in Woche 12 ein virologisches Ansprechen zeigen, ist die Behandlung mindestens weitere 3 Monate fortzusetzen (d.h. Gesamtbehandlungsdauer 6 Monate). Die Entscheidung, die Behandlung auf ein Jahr fortzusetzen, sollte auf anderen prognostischen Faktoren basieren (z.B. Alter >40 Jahre, männlich, Bindegewebsbrücken).

Dosierungsänderung für alle Patienten
Treten schwere Nebenwirkungen oder abnormale Laborwerte während der PegIntron-Monotherapie-Behandlung oder während der Behandlung mit PegIntron in Kombination mit Ribavirin auf, ist die Dosierung von jedem Produkt entsprechend abzuändern, bis die Nebenwirkungen abklingen. Richtlinien für die Dosierungsänderung wurden in klinischen Studien entwickelt.

Richtlinien für die Dosisreduktion der Kombinationstherapie
Siehe Tabelle 2a

Eine Dosisreduktion von PegIntron kann entweder durch eine Halbierung des verordneten Volumens oder durch Verwendung einer niedrigeren Stärke der Dosis, wie in ***Tabelle 2b*** gezeigt, erreicht werden.

Richtlinien für die Dosisreduktion der PegIntron Monotherapie
Richtlinien zur Dosierungsänderung für Patienten, die eine PegIntron Monotherapie erhalten, werden in ***Tabelle 3a*** wiedergegeben.

Tabelle 3a Richtlinien für die Dosierungsänderung für die PegIntron-Monotherapie		
Laborwerte	*PegIntron auf die Hälfte reduzieren, wenn:*	*PegIntron absetzen, wenn:*
Neutrophilenzahl	$<0,75 \times 10^9$/l	$<0,5 \times 10^9$/l
Thrombozytenzahl	$<50 \times 10^9$/l	$<25 \times 10^9$/l

Eine Dosisreduktion für Patienten, die eine PegIntron Monotherapie mit 0,5 µg/kg erhalten, muss durch eine Halbierung der verordneten Menge erreicht werden. Gegebenenfalls müssen die Durchstechflaschen mit einer Stärke von 50 µg/0,5 ml verwendet werden, da der Injektor nur ein Minimum-Volumen von 0,3 ml abgeben kann.

Für Patienten, die eine PegIntron Monotherapie mit 1,0 µg/kg erhalten, kann eine Dosisreduktion durch Halbierung des verordneten Volumens oder durch Verwendung einer niedrigeren Stärke der Dosis erreicht werden, wie in ***Tabelle 3b*** gezeigt wird.

Tabelle 3b Reduzierte PegIntron Dosierung für die 1,0 µg/kg Monotherapie

Körpergewicht (kg)	*Angestrebte reduzierte Dosis (µg)*	*Stärke der Durchstechflasche/des Injektors (µg/0,5 ml)*	*Wöchentlich zu verabreichende Dosis (ml)*	*Abgegebene Menge (µg)*
30–35	15	50*	0,15	15
36–45	20	50*	0,20	20
46–56	25	50*	0,25	25
57–72	32	50	0,3	30
73–89	40	50	0,4	40
90–106	50	50	0,5	50
>106	60	80	0,4	64

* Durchstechflaschen müssen verwendet werden. Das Minimum der Abgabemenge des Injektors beträgt 0,3 ml.

Besondere Behandlungsgruppen

Anwendung bei Nierenfunktionsstörungen:
Die Clearance von PegIntron ist bei Patienten mit signifikanter Nierenfunktionsstörung vermindert. Patienten mit einer Kreatinin-Clearance ≤50 ml/Minute dürfen nicht mit PegIntron behandelt werden (siehe Abschnitt **5.2**). Es wird empfohlen, Patienten mit einer geringen Nierenfunktionsstörung eng zu überwachen und ihre wöchentliche Dosis an PegIntron zu reduzieren, wenn es medizinisch angemessen ist.

Anwendung bei Leberfunktionsstörungen:
Die Verträglichkeit und Wirksamkeit der PegIntron-Therapie bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist nicht beurteilt worden. Daher darf PegIntron bei diesen Patienten nicht angewendet werden.

Anwendung in der Geriatrie (≥65 Jahre):
Es bestehen keine offensichtlichen, altersbezogenen Wirkungen auf die Pharmakokinetik von PegIntron. Daten von älteren Patienten, die mit Einzeldosen an PegIntron behandelt wurden, geben keinen Hinweis darauf, dass eine Anpassung der PegIntron-Dosis aufgrund des Alters notwendig ist (siehe Abschnitt **5.2**).

Anwendung bei Patienten unter 18 Jahren:
Die Anwendung von PegIntron wird bei Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren nicht empfohlen, da zu dieser Patientengruppe keine Erfahrungen vorliegen.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegenüber dem arzneilich wirksamen Bestandteil, irgendeinem Interferon oder einem der sonstigen Bestandteile;
- Schwangerschaft;
- Stillende Mütter;
- Anamnestisch bekannte vorbestehende schwere Herzerkrankung, einschließlich instabile oder nicht beherrschte Herzerkrankung in den letzten sechs Monaten (siehe Abschnitt **4.4**);
- Schwere, schwächende Erkrankungen, einschließlich Patienten mit chronischer Niereninsuffizienz oder einer Kreatinin-Clearance <50 ml/Minute;
- Autoimmunhepatitis oder Autoimmunerkrankung in der Vorgeschichte;
- Schwere Leberfunktionsstörungen oder dekompensierte Leberzirrhose;
- Bereits bestehende Schilddrüsenerkrankung, sofern sie sich nicht durch herkömmliche Therapiemaßnahmen beherrschen lässt;
- Epilepsie und/oder andere Beeinträchtigungen des zentralen Nervensystems (ZNS).

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Es liegen keine Erfahrungen vor zu PegIntron in Kombination mit Ribavirin an Patienten, die nach einer Behandlung mit Interferon alfa + Ribavirin einen Rückfall erlitten haben.

In den klinischen Studien zur Hepatitis C wurde bei allen Patienten vor Einschluss in die Studie eine Leberbiopsie durchgeführt. In bestimmten Fällen (d.h. bei Patienten mit Genotyp 2 oder 3) könnte eine Behandlung jedoch auch ohne histologische Bestätigung möglich sein.
Für die Frage der Notwendigkeit einer Leberbiopsie vor Beginn der Behandlung sollten aktuelle Behandlungsrichtlinien zu Rate gezogen werden.

Akute Überempfindlichkeitsreaktionen:

Akute Überempfindlichkeitsreaktionen (z. B. Urtikaria, Angioödem, Bronchokonstriktion, Anaphylaxie) wurden bei einer Behandlung mit Interferon alfa-2b selten beobachtet. Tritt eine derartige Reaktion während der Behandlung mit PegIntron auf, ist die Behandlung sofort abzusetzen und es sind geeignete therapeutische Maßnahmen zu ergreifen. Vorübergehende Hautausschläge erfordern keine Unterbrechung der Behandlung.

Kardiovaskuläres System:

Wie bei Interferon alfa-2b müssen Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte eine Stauungsinsuffizienz des Herzens oder ein Myokardinfarkt bekannt ist und/oder die Herzrhythmusstörungen als Vor- oder Begleiterkrankung aufweisen, eng überwacht werden, wenn sie eine PegIntron-Therapie erhalten. Es wird empfohlen, dass bei Patienten mit vorbestehenden kardialen Begleiterkrankungen vor und während der Behandlung wiederholt ein Elektrokardiogramm angefertigt wird. Herzrhythmusstörungen (vor allem supraventrikuläre) sprechen in der Regel auf konventionelle Therapiemaßnahmen gut an, können aber auch zu einem Abbruch der PegIntron-Therapie zwingen.

Psyche und zentrales Nervensystem (ZNS):

Falls eine Behandlung mit Interferon alfa-2b bei Patienten mit bestehenden oder aus der Vorgeschichte bekannten schweren psychischen Begleiterkrankungen für notwendig erachtet wird, sollte diese nur begonnen werden, nachdem eine geeignete individuelle Diagnostik und Therapie der psychischen Begleiterkrankung gewährleistet ist.

Schwerwiegende, zentralnervöse Erscheinungen, wie vor allem Depressionen, Suizidabsichten und Suizidversuche, sind während einer PegIntron-Behandlung bei einigen Patienten beobachtet worden. Andere zentralnervöse Auswirkungen wie aggressives Verhalten, Konfusion und Veränderungen des mentalen Status sind mit alfa-Interferon beobachtet worden. Bei Patienten, die psychiatrische oder zentralnervöse Störungen, einschließlich klinische Depression, entwickeln, wird empfohlen, den Patienten aufgrund der potentiellen Ernsthaftigkeit dieser Nebenwirkungen eng zu überwachen. Halten die Symptome an oder verschlimmern sie sich, ist die PegIntron-Therapie abzubrechen.

Stärkere Bewusstseinsstörungen und Koma, einschließlich Fälle von Enzephalopathie, wurden bei einigen, meist älteren Patienten bei höheren Dosierungen in onkologischen Indikation beobachtet. In der Regel sind diese Erscheinungen reversibel; in einigen Fällen dauerte es jedoch bis zu drei Wochen bis zur völligen Rückbildung der Symptome. In sehr seltenen Fällen traten nach Gabe hoher Dosen von Interferon alfa Krampfanfälle auf.

Leberfunktion:

Wie bei allen Interferonen ist die Behandlung mit PegIntron bei Patienten abzubrechen, die eine Verlängerung der Gerinnungsmarker entwickeln, was auf eine Leberdekompensation hinweisen könnte.

Fieber:

Während Fieber, wie häufig unter der Interferon-Therapie berichtet, mit grippeartigen Symptomen einhergehen kann, sollten bei anhaltendem Fieber andere Ursachen ausgeschlossen werden.

Hydratation:

Eine angemessene Hydratation muss bei Patienten sichergestellt sein, die eine PegIntron-Therapie erhalten, da Hypotonie aufgrund von Flüssigkeitsmangel bei einigen Patienten, die mit alfa-Interferonen behandelt wurden, beobachtet wurde. Ein Flüssigkeitsersatz kann notwendig sein.

Lungenveränderungen:

Lungeninfiltrate, Pneumonitis und Pneumonie, mit Todesfolge in einigen Fällen, wurden bei mit Interferon-alfa behandelten Patienten selten beobachtet. Jeder Patient, der Fieber, Husten, Dyspnö oder andere respiratori-

sche Symptome entwickelt, ist einer Thoraxröntgenuntersuchung zu unterziehen. Falls die Thoraxröntgenuntersuchung Lungeninfiltrate zeigt oder Lungenfunktionsstörungen bestehen, sollte der Patient engmaschig kontrolliert und, falls angebracht, die Behandlung mit Interferon-alfa abgebrochen werden. Ein sofortiges Absetzen der Interferon-alfa-Behandlung und eine Therapie mit Kortikosteroiden scheint mit einem Verschwinden der pulmonalen Nebenwirkungen einherzugehen.

Autoimmunerkrankung:

Während der Behandlung mit alfa-Interferonen wurde vom Auftreten von Autoantikörpern und autoimmunen Störungen berichtet. Bei Patienten, die für eine Entwicklung autoimmuner Störungen prädisponiert sind, kann ein erhöhtes Risiko bestehen. Patienten, die Anzeichen oder Symptome zeigen, die auf autoimmune Störungen hindeuten, sind mit Sorgfalt zu untersuchen und das Nutzen-Risiko-Verhältnis einer weitergeführten Interferon-Behandlung ist neu zu beurteilen (siehe auch Abschnitt *4.4 Schilddrüsenveränderungen* und *4.8*).

Veränderungen am Auge:

In Einzelfällen wurden ophthalmologische Störungen einschließlich Netzhautblutungen, Cotton-Wool-Herde und Verschluss der Netzhautarterien bzw. -venen nach der Behandlung mit alfa-Interferonen beobachtet (siehe Abschnitt **4.8.**). Alle Patienten sollten sich zu Beginn der Behandlung einer Augenuntersuchung unterziehen. Bei jedem Patienten, der über Beschwerden am Auge, einschließlich Verlust von Sehschärfe und Änderung des Gesichtsfeldes klagt, ist umgehend eine umfangreiche Augenuntersuchung durchzuführen. Regelmäßige Augenuntersuchungen während der PegIntron-Therapie werden insbesondere bei Patienten mit Störungen, die mit Retinopathie in Zusammenhang stehen können, wie z.B. Diabetes mellitus bzw. Hypertonie, empfohlen. Ein Abbruch der PegIntron-Therapie sollte bei Patienten in Betracht gezogen werden, die neue oder sich verschlimmernde ophthalmologische Störungen entwickeln.

Schilddrüsenveränderungen:

Gelegentlich kam es bei Patienten, die wegen einer chronischen Hepatitis C mit Interferon alfa behandelt wurden, zu Schilddrüsenveränderungen, die sich entweder als Hypothyreose oder Hyperthyreose manifestierten. Der Thyreotropin(TSH)-Spiegel im Serum ist zu bestimmen, wenn ein Patient während der Behandlung Symptome entwickelt, die einer möglichen Schilddrüsenfunktionsstörung entsprechen. Falls eine Schilddrüsendysfunktion vorliegt, kann die Behandlung mit PegIntron unter der Bedingung fortgesetzt werden, dass man durch medikamentöse Therapie konstant normale TSH-Spiegel erreicht.

Metabolische Störungen:

Hypertriglyceridämie und Verschlimmerung einer Hypertriglyceridämie, die manchmal schwerwiegend war, wurden beobachtet. Daher wird eine Überwachung des Lipidspiegels empfohlen.

HCV/HIV-Coinfektion:

Patienten, die zusätzlich eine HIV-Infektion haben und eine hochaktive antiretrovirale Therapie (HAART) erhalten, können unter Umständen ein erhöhtes Risiko haben, eine Laktatazidose zu entwickeln. Vorsicht ist angebracht, wenn PegIntron und Ribavirin zur HAART-Therapie hinzugefügt werden (siehe Ribavirin-Fachinformation).
Coinfizierte Patienten mit fortgeschrittener Zirrhose, die eine HAART-Therapie erhalten, können ein erhöhtes Risiko für hepatische Dekompensation und Tod haben. Das Hinzufügen von alfa Interferonen allein oder der Kombination mit Ribavirin kann das Risiko in dieser Patienten-Untergruppe erhöhen.

Empfänger von Organtransplantationen:

Die Wirksamkeit und Verträglichkeit von PegIntron allein oder in Kombination mit Ribavirin in der Behandlung der Hepatitis C wurde für Empfänger von Lebertransplantaten oder anderer Organtransplantate nicht untersucht. Vorläufige Daten geben einen Hinweis darauf, dass eine Therapie mit Interferon alfa mit einer erhöhten Abstoßungsrate in Bezug auf Nierentransplantationen in Verbindung gebracht werden kann. Es wurde ebenfalls von Abstoßungsreaktionen von Lebertransplantaten berichtet.

Sonstige:

Da bei Psoriasis und Sarkoidose von Verschlimmerungen durch Interferon alfa berichtet wurde, wird die Anwendung von PegIntron bei Patienten mit Psoriasis oder Sarkoidose nur dann empfohlen, wenn der zu erwartende Nutzen das potentielle Risiko überwiegt.

Labortests:

Die üblichen hämatologischen Tests, klinisch-chemische Blutuntersuchungen und ein Schilddrüsenfunktionstest müssen bei allen Patienten vor Beginn der Behandlung durchgeführt werden. Akzeptierbare Ausgangswerte, die vor Beginn der PegIntron-Behandlung als Richtlinie betrachtet werden können, sind:

- Thrombozyten $\geq 100.000/mm^3$
- Neutrophilenzahl $\geq 1.500/mm^3$
- TSH-Spiegel muss innerhalb des Normbereichs liegen

Die Laboruntersuchungen sind in den Wochen 2 und 4 der Behandlung und danach in regelmäßigen Abständen durchzuführen, wenn klinisch indiziert.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Ergebnisse einer Einmaldosis-Studie mit PegIntron zeigten keine Auswirkung auf die Aktivität von Cytochrom (CY) P1A2, CYP2C8/9, CYP2D6 und das in der Leber vorkommende CYP3A4 sowie auf die N-Acetyltransferase. Zu Vorsicht ist bei der Interpretation dieser Ergebnisse zu raten, da die Verwendung anderer Formen von Interferon-alfa zu einer 50%igen Reduzierung der Clearance führt und damit zu einer Verdopplung der Plasma-Konzentrationen von Theophyllin, einem Substrat von CYP1A2.

Es wurden keine pharmakokinetischen Wechselwirkungen zwischen PegIntron und Ribavirin in einer pharmakokinetischen Mehrfachdosis-Studie beobachtet.

4.6 Schwangerschaft und Stillzeit

Es liegen keine ausreichenden Daten zur Anwendung von Interferon alfa-2b an schwangeren Frauen vor. Interferon alfa-2b zeigte eine abortive Wirkung an Primaten. PegIntron wird diese Wirkung ebenfalls haben. PegIntron darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden (siehe Abschnitt *5.3*).

PegIntron darf nur dann bei Frauen im gebärfähigen Alter eingesetzt werden, wenn sie eine zuverlässige Methode zur Empfängnisverhütung während des Behandlungszeitraumes anwenden.

Stillzeit:

Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile dieses Arzneimittels beim Menschen in die Muttermilch sezerniert werden. Aufgrund des Nebenwirkungspotentials für gestillte Säuglinge ist vor Beginn der Behandlung abzustillen.

Ribavirin ist teratogen und embryozid und darf daher bei Schwangeren nicht angewendet werden (siehe Ribavirin-Fachinformation, 5.3).

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

Patienten, bei denen während der Behandlung mit PegIntron Müdigkeit, Schläfrigkeit oder Verwirrung auftritt, müssen vorsichtig sein und das Lenken von Fahrzeugen oder Bedienen von Maschinen vermeiden.

4.8 Nebenwirkungen

Die Unbedenklichkeit von PegIntron wurde aus Daten von zwei klinischen Studien ermittelt: Eine mit PegIntron als Monotherapie, die andere mit PegIntron in Kombination mit Ribavirin. In beiden Fällen wurden die Patienten über ein Jahr behandelt.

Tabelle 4 beschreibt die Dosierungsschemata und die Anzahl an Patienten ohne vorherige Interferonbehandlung (Interferonnaïve Patienten) über ein Behandlungsjahr. Aufgrund einer signifikanten Übereinstimmung in der Art der Nebenwirkungen unter PegIntron-Monotherapie, wurden die Patientengruppen in *Tabelle 5* zusammengefasst, um das Muster der berichteten Nebenwirkungen aus allen Monotherapie-Gruppen aufzuzeigen.

Die meisten Fälle an Neutropenie und Thrombozytopenie waren mäßig (WHO-Grad 1 oder 2) ausgeprägt. Es gab einige schwerere Fälle von Neutropenie bei Patienten, die mit der empfohlenen Dosierung an PegIntron in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden (WHO-Grad 3: 39 von 186 [21 %] und WHO-Grad 4: 13 von 186 [7 %]).

In einer klinischen Studie berichteten etwa 1,2 % der Patienten, die mit PegIntron oder Interferon alfa-2b in Kombination mit Ribavirin behandelt wurden, über lebensbedrohliche psychiatrische Nebenwirkungen während der Behandlung. Diese Nebenwirkungen schlossen Suizidabsichten und Suizid-

Tabelle 4 Dosierungsschemata und Anzahl der Patienten

Behandlung	*Dosierungsschemata*	*Anzahl der Patienten, die über ein Jahr behandelt wurden*
PegIntron + Ribavirin	PegIntron (1,5 Mikrogramm/kg/Woche) + Ribavirin (> 10,6 mg/kg/Tag)	188
Interferon alfa-2b + Ribavirin	Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) + Ribavirin (1.000/1.200 mg/Tag)	505
PegIntron-Monotherapie	PegIntron (0,5 Mikrogramm/kg/Woche)	315
	PegIntron (1,0 Mikrogramm/kg/Woche)	297
	PegIntron (1,5 Mikrogramm/kg/Woche)	304

Tabelle 5 In klinischen Studien berichtete Nebenwirkungen (≥ 10 % der Patienten aus der PegIntron + Ribavirin-Gruppe)

	PegIntron + Ribavirin	*Interferon alfa-2b + Ribavirin*	*PegIntron-Monotherapie*
Beschwerden an der Injektionsstelle			
Entzündung an der Injektionsstelle	20 %	17 %	39–44 %
Veränderungen an der Injektionsstelle	54 %	36 %	7– 9 %
Körpersystem als Ganzes			
Kopfschmerzen	58 %	57 %	57–63 %
Ermüdung	56 %	59 %	43 %
Schüttelfrost	42 %	40 %	33–43 %
Fieber	39 %	32 %	29–43 %
Grippeartige Symptome	21 %	23 %	18–25 %
Asthenie	28 %	17 %	12–14 %
Gewichtsabnahme	30 %	19 %	8–18 %
Gastrointestinaltrakt			
Übelkeit	43 %	31 %	20–23 %
Anorexie	35 %	26 %	10–25 %
Diarrhö	20 %	13 %	14–17 %
Abdominalschmerzen	12 %	9 %	11 %
Erbrechen	16 %	10 %	4– 7 %
Muskel-und Skelettsystem			
Myalgie	49 %	49 %	46–60 %
Arthralgie	31 %	26 %	23–28 %
Muskel-/Skelettschmerzen	15 %	11 %	11–13 %
Psychiatrische Erkrankungen			
Depression	34 %	32 %	26 %
Reizbarkeit	32 %	34 %	19 %
Schlaflosigkeit	37 %	41 %	16–19 %
Angst	14 %	14 %	8 %
Konzentrationsschwäche	18 %	21 %	9–10 %
Gefühlsschwankungen	11 %	10 %	5 %
Atemtrakt			
Pharyngitis	10 %	7 %	3 %
Husten	14 %	11 %	4 %
Dyspnö	26 %	22 %	5 %
Haut und Anhangsgebilde			
Alopezie	45 %	32 %	20–34 %
Pruritus	27 %	27 %	7– 9 %
Hauttrockenheit	23 %	21 %	6– 9 %
Ausschlag	21 %	21 %	5– 7 %
Andere			
Schwindel	17 %	16 %	7–12 %
Virusinfektion	10 %	5 %	4– 5 %
Mundtrockenheit	10 %	8 %	4– 8 %

versuche ein (siehe Abschnitt **4.4**). Selten wurde nach der Markteinführung über Psychosen und Halluzinationen berichtet.

Selten wurde im Zusammenhang mit Interferon alfa-2b, einschließlich PegIntron, über Krampfanfälle, Pankreatitis, Arrhythmien, periphere Neuropathien, Diabetes, Rhabdomyolyse, Myositis, Niereninsuffizienz und Nierenversagen berichtet.

Bei kardiovaskulären Nebenwirkungen, vor allem in Form von Herzrhythmusstörungen, bestand anscheinend meistens eine Korrelation zu kardiovaskulären Vorerkrankungen und einer früheren Therapie mit kardiotoxisch wirksamen Substanzen (siehe Abschnitt **4.4**). Bei Patienten, bei denen aus der Vorgeschichte keine Herzerkrankung bekannt ist, wurde eine Kardiomyopathie, die nach Absetzen von Interferon-alfa reversibel sein kann, selten berichtet.

Sehr selten wurde über Fälle von Erythema multiforme, Stevens-Johnson-Syndrom, toxische, epidermale Nekrolyse, kardiale Ischämie, Myokardinfarkt, zerebrovaskuläre Ischämie, zerebrovaskuläre Hämorrhagie, Enzephalopathie, Sarkoidose oder über eine Verschlimmerung von Sarkoidose, interstitielle Lungenerkrankung und über Nekrose an der Injektionsstelle berichtet. Ulzerative und ischämische Kolitis sind sehr selten in Verbindung mit PegIntron aufgetreten.

Sehr selten kann mit der Anwendung von Interferon alfa-2b oder mit PegIntron alleine oder in Kombination mit Ribavirin eine aplastische Anämie einhergehen.

Ophthalmologische Störungen, über die selten im Zusammenhang mit alfa Interferonen berichtet wurde, umfassen Netzhautstörungen (einschließlich Makula-Ödemen), Netzhautblutungen, Verschluss der Netzhautarterien oder -venen, Cotton Wool-Herde, Änderungen der Sehschärfe bzw. des Gesichtsfeldes, Optikusneuritis und Papillen-Ödem (siehe Abschnitt ***4.4***).

Über eine Vielzahl von Autoimmunerkrankungen und immunvermittelten Störungen wurde im Zusammenhang mit alfa Interferonen berichtet, einschließlich Schilddrüsenstörungen, idiopathischer und thrombotischer thrombozytopenischer Purpura, Vaskulitis sowie Neuropathien einschließlich Mononeuropathien (siehe auch Abschnitt *4.4 Autoimmunerkrankungen*).

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien wurde über Fälle von versehentlicher Überdosierung, die nie mehr als dem Doppelten der verschriebenen Dosis entsprach, berichtet. Es traten keine schwerwiegenden Reaktionen auf. Die Nebenwirkungen vergingen während der fortschreitenden Verabreichung von PegIntron.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Immunstimulanzien, Zytokine und Immunmodulatoren, Interferone, Peginterferon alfa-2b, ATC-Code: L03A B10.

Rekombinantes Interferon alfa-2b ist kovalent an Monomethoxy-Polyethylenglycol gebunden. Der durchschnittliche Substitutionsgrad beträgt 1 Mol Polymer/Mol Protein. Die durchschnittliche Molekülmasse des Polymers liegt bei ungefähr 31.300 Dalton, wobei der Proteinanteil ungefähr 19.300 Dalton ausmacht.

Interferon alfa-2b

In vitro- als auch *in vivo*-Studien weisen darauf hin, dass die biologische Wirkung von PegIntron auf seinen Anteil an Interferon alfa-2b zurückzuführen ist.

Tabelle 6 Nebenwirkungen, über die in klinischen Studien berichtet wurde (1 %– < 10 % der Patienten, die mit PegIntron + Ribavirin, oder PegIntron-Monotherapie behandelt wurden)		
Körpersystem	*5–10 %*	*1–<5 %*
Körpersystem als Ganzes	Brustschmerzen, Schmerzen im oberen rechten Quadranten, Unwohlsein	Erythem, Schmerzen an der Injektionsstelle, Hautrötung, Durst, Herpes simplex, Ödeme im Gesicht oder periphere Ödeme, Dehydratation
Herz-Kreislauf-System		Tachykardie, Palpitation, Hypotonie, Hypertonie, Synkope
Zentrales/peripheres Nervensystem	Parästhesie	Hypoästhesie, Hyperästhesie, Hypertonie, verminderte Libido, Verwirrtheit, Tremor, Schwindel, Migräne, Tinnitus, vermindertes Hörvermögen/Hörverlust, Ataxie, Neuralgie
Endokrinologisches System	Hypothyreoidismus	Hyperthyreoidismus, Amenorrhö, Prostatitis, Hyperurikämie, Hypokalzämie
Gastrointestinales System	Dyspepsie	Verstopfung, Geschmacksanomalie, konsistenzverminderter Stuhl, Stomatitis, ulzerative Stomatitis, Zahnfleischbluten, Glossitis, Flatulenz, Hämorrhoiden, gastroösophagealer Reflux, Hepatomegalie, Bilirubinämie, Gingivitis
Hämatologisches System	Anämie, Leukopenie	Thrombozytopenie, Lymphadenopathie
Muskel-Skelett System		Arthritis
Augen		verschwommenes Sehen, Konjunktivitis, Störungen an den Tränendrüsen, Schmerzen am Auge
Psyche	Agitiertheit, Nervosität	aggressives Verhalten, Somnolenz, Verhaltensstörungen, Apathie, gesteigerter Appetit, Schlafstörungen, atypische Träume
Fortpflanzungsorgane	Menstruationsstörungen, Menorrhagie	Ovarialstörungen, Vaginalstörungen, sexuelle Fehlfunktion (nicht spezifiziert), Impotenz, Schmerzen in der Brust
Atemtrakt		Reizhusten, Rhinitis, Sinusitis, Bronchitis, Störungen beim Atmen, verstopfte Nase, Rhinorrhö, Dysphonie, Nasenbluten
Immunsystem		Otitis media, Pilzinfektionen, bakterielle Infektionen
Haut und Anhangsgebilde	vermehrtes Schwitzen	Erythemartiger Hautausschlag, Ekzem, Lichtempfindlichkeitsreaktionen, makulopapulöser Hautausschlag, abnormale Haarstruktur, Akne, Dermatitis, Furunkulose, Nagelveränderungen, Psoriasis, Urtikaria
Harntrakt		Miktionshäufigkeit, abnormaler Harn

Interferone entfalten ihre zellulären Wirkungen, indem sie sich an spezifische Membranrezeptoren auf der Zelloberfläche binden. Bei Untersuchungen mit anderen Interferonen konnte eine Speziesspezifität nachgewiesen werden. Bestimmte Affenarten, z.B. Rhesusaffen, sind jedoch empfänglich für eine pharmakodynamische Stimulation mit menschlichen Typ I-Interferonen.

Sobald es an die Zellmembran gebunden ist, setzt Interferon eine komplexe Kette intrazellulärer Prozesse in Gang, u.a. auch die Induktion bestimmter Enzyme. Man vermutet, dass dieser Vorgang zumindest teilweise für die verschiedenen zellulären Reaktionen auf Interferon verantwortlich ist, einschließlich der Hemmung der Virusreplikation in virusinfizierten Zellen, der Suppression der Zellproliferation und solcher immunmodulatorischer Prozesse, wie die Steigerung der phagozytären Aktivität der Makrophagen und Verstärkung der auf ihre Zielzellen gerichteten spezifischen Aktivität der Lymphozyten. Jede einzelne oder die Summe dieser Wirkungen kann zu der therapeutischen Wirkung von Interferon beitragen.

Rekombinantes Interferon alfa-2b hemmt sowohl *in vitro* als auch *in vivo* die Virusreplikation. Der genaue antivirale Wirkmechanismus des rekombinanten Interferon alfa-2b ist zwar noch ungeklärt, man vermutet jedoch, dass es in die Stoffwechselvorgänge der Wirtszelle eingreift. Diese Wirkung führt zu einer Hemmung der Virusreplikation oder, falls es dennoch zu einer Replikation kommt, dazu, dass die nächste Virengeneration die Zelle nicht mehr verlassen kann.

PegIntron

Die Pharmakodynamik von PegIntron wurde in einer Studie ermittelt, in der gesunden Personen steigende Einzeldosen verabreicht wurden und die Veränderungen der oralen Temperatur, die Konzentration an Effektorproteinen, wie z.B. Serumneopterin und 2′5′-Oligoadenylatsynthetase (2′5′-OAS), sowie die Zahl der weißen Blutkörperchen als auch der Neutrophilen bestimmt wurden. Personen, die mit PegIntron behandelt wurden, zeigten eine geringe dosisabhängige Erhöhung der Körpertemperatur. Nach Verabreichung von Einzeldosen von PegIntron zwischen 0,25 und 2,0 Mikrogramm/kg/Woche stieg die Neopterin-Serumkonzentration dosisabhängig an. Die Abnahme der Neutrophilen- und Leukozytenzahlen am Ende der vierten Woche korrelierten mit der PegIntron-Dosis.

Klinische Studien mit PegIntron

Zwei Pivotal-Studien wurden durchgeführt, eine (C/I97-010) mit der PegIntron-Monotherapie, die andere (C/I98-580) mit PegIntron in Kombination mit Ribavirin. Die für diese Studien ausgewählten Patienten hatten chronische Hepatitis C, nachgewiesen durch eine positive HCV-RNA-Polymerase-Ketten-Reaktion (PCR) (>30 I.E./ml), eine Leberbiopsie, die übereinstimmend die histologische Diagnose einer chronischen Hepatitis ergab, wobei ein anderer Grund für die chronische Hepatitis ausgeschlossen wurde, sowie einen abnormalen ALT (GPT)-Serum-Spiegel.

In der PegIntron-Monotherapie-Studie wurde eine Gesamtzahl an 916 naiven Patienten mit chronischer Hepatitis C mit PegIntron (0,5, 1,0 oder 1,5 Mikrogramm/kg/Woche) über ein Jahr und eine 6monatige Nachbeobachtungsphase behandelt. Darüber hinaus erhielten 303 Patienten Interferon alfa-2b (3 Millionen Internationale Einheiten [Mio I.E.] dreimal in der Woche) zum Vergleich. Diese Studie zeigte, dass PegIntron gegenüber Interferon alfa-2b überlegen war ***(Tabelle 7).***

In der PegIntron-Kombinations-Studie wurden 1.530 naive Patienten über ein Jahr mit einem der folgenden Kombinations-Dosierungsschemata behandelt:

- PegIntron (1,5 Mikrogramm/kg/Woche) + Ribavirin (800 mg/Tag), (n = 511).
- PegIntron (1,5 Mikrogramm/kg/Woche über einen Monat, gefolgt von 0,5 Mikrogramm/kg/Woche für 11 Monate) + Ribavirin (1.000/1.200 mg/Tag), (n = 514).
- Interferon alfa-2b (3 Mio I.E. dreimal in der Woche) + Ribavirin (1.000/1.200 mg/Tag), (n = 505).

Tabelle 7 Virologisches Langzeitansprechen (% an HCV-negativen Patienten)

	PegIntron-Monotherapie				*PegIntron + Ribavirin*		
Behandlungsregimen	*P 1,5*	*P 1,0*	*P 0,5*	*I*	*P 1,5/R*	*P 0,5/R*	*I/R*
Anzahl der Patienten	304	297	315	303	511	514	505
Ansprechen nach Behandlungsende	49 %	41 %	33 %	24 %	65 %	56 %	54 %
Langzeitansprechen	*23 %**	*25 %*	*18 %*	*12 %*	*54 %***	*47 %*	*47 %*

P 1,5 PegIntron 1,5 Mikrogramm/kg
P 1,0 PegIntron 1,0 Mikrogramm/kg
P 0,5 PegIntron 0,5 Mikrogramm/kg
I Interferon alfa-2b 3 Mio I.E.
P 1,5/R PegIntron (1,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (800 mg)
P 0,5/R PegIntron (1,5 bis 0,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)
I/R Interferon alfa-2b (3 Mio I.E.) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)
* $p < 0{,}001$ P 1,5 vs. I
** $p = 0{,}0143$ P 1,5/R vs. I/R

Tabelle 8 Langzeitansprechen bei PegIntron + Ribavirin (abhängig von Ribavirin-Dosis, Genotyp und Viruslast)

HCV-Genotyp	*Rebetol-Dosis (mg/kg)*	*P 1,5/R*	*P 0,5/R*	*I/R*
Alle Genotypen	*Alle*	*54 %*	*47 %*	*47 %*
	≤ 10,6	50 %	41 %	27 %
	> 10,6	61 %	48 %	47 %
Genotyp 1	*Alle*	*42 %*	*34 %*	*33 %*
	≤ 10,6	38 %	25 %	20 %
	> 10,6	48 %	34 %	34 %
Genotyp 1 ≤ 600.000 I.E./ml	*Alle*	*73 %*	*51 %*	*45 %*
	≤ 10,6	74 %	25 %	33 %
	> 10,6	71 %	52 %	45 %
Genotyp 1 > 600.000 I.E./ml	*Alle*	*30 %*	*27 %*	*29 %*
	≤ 10,6	27 %	25 %	17 %
	> 10,6	37 %	27 %	29 %
Genotyp 2/3	*Alle*	*82 %*	*80 %*	*79 %*
	≤ 10,6	79 %	73 %	50 %
	> 10,6	88 %	80 %	80 %

P 1,5/R PegIntron (1,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (800 mg)
P 0,5/R PegIntron (1,5 bis 0,5 Mikrogramm/kg) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)
I/R Interferon alfa-2b (3 Mio I.E.) + Ribavirin (1.000/1.200 mg)

Tabelle 9 Virologisches Ansprechen am Ende der Behandlung, anhaltendes virologisches Ansprechen und Rückfallquote nach HCV-Genotypen und Viruslast*

	PegIntron 1,5 µg/kg einmal wöchentlich plus Rebetol 800–1.400 mg/Tag		
	Ansprechen am Behandlungsende [EOT]	Anhaltendes virologisches Ansprechen [SVR]	Rückfallquote [Relapse]
Alle Studienpatienten	94 % (211/224)	81 % (182/224)	12 % (27/224)
HCV 2	100 % (42/42)	93 % (39/42)	7 % (3/42)
≤ 600.000 I.E./ml	100 % (20/20)	95 % (19/20)	5 % (1/20)
> 600.000 I.E./ml	100 % (22/22)	91 % (20/22)	9 % (2/22)
HCV 3	93 % (169/182)	79 % (143/182)	14 % (24/166)
≤ 600.000 I.E./ml	93 % (92/99)	86 % (85/99)	8 % (7/91)
> 600.000 I.E./ml	93 % (77/83)	70 % (58/83)	23 % (17/75)

*Alle Studienpatienten mit nicht nachweisbarer HCV-RNA in Woche 12 der Nachbeobachtungsphase und fehlenden Daten in Woche 24 der Nachbeobachtungsphase wurden als Patienten mit einem Langzeitansprechen (Responder) betrachtet. Alle Studienpatienten mit fehlenden Daten während und nach Woche 12 der Nachbeobachtungsphase wurden als Patienten mit keinem dauerhaften Therapieerfolg (Non-Responder) in Woche 24 betrachtet.

In dieser Studie war die Kombination von PegIntron (1,5 Mikrogramm/kg/Woche) und Ribavirin signifikant wirksamer als die Kombination von Interferon alfa-2b und Ribavirin *(Tabelle 7),* insbesondere bei mit Genotyp 1 infizierten Patienten *(Tabelle 8).* Das Langzeitansprechen wurde festgelegt durch die Ansprechrate 6 Monate nach Therapieende.

Der HCV-Genotyp und der Ausgangswert der Viruslast sind prognostische Faktoren, die bekannte Einflussfaktoren für die Ansprechrate sind. Jedoch wurde in dieser Studie auch gezeigt, dass die Ansprechrate auch von der verabreichten Ribavirin-Dosis in Kombination mit PegIntron oder Interferon alfa-2b abhängt. Bei den Patienten, die ungeachtet des Genotyps oder der Viruslast > 10,6 mg/kg Ribavirin (800 mg-Dosis für einen durchschnittlichen 75 kg-Patienten) erhielten, waren die Ansprechraten signifikant höher als bei den Patienten, die ≤ 10,6 mg/kg Ribavirin erhielten *(Tabelle 8),* während die Ansprechraten bei Patienten, die > 13,2 mg/kg Ribavirin erhielten, sogar noch höher waren.

In der PegIntron-Monotherapie-Studie wurde die Lebensqualität im Allgemeinen weniger beeinträchtigt durch 0,5 Mikrogramm/kg an PegIntron als durch 1,0 Mikrogramm/kg PegIntron einmal wöchentlich oder 3 Mio I.E. Interferon alfa-2b dreimal in der Woche.

In einer separaten Studie erhielten 224 Patienten mit Genotyp 2 oder 3 für 6 Monate subkutan PegIntron 1,5 Mikrogramm/kg einmal wöchentlich in Kombination mit Ribavirin 800 mg – 1.400 mg peroral (körpergewichtsadaptiert, nur 3 Patienten mit einem Gewicht von > 105 kg erhielten die noch nicht validierte Dosis von 1.400 mg) *(Tabelle 9).* 24 % der Patienten hatten Bindewebsbrücken oder Zirrhose (Knodell 3/4).

Bei der in dieser Studie angewendeten Therapiedauer von 6 Monaten war die Therapie besser verträglich als bei der einjährigen Therapiedauer in der Zulassungsstudie zur Kombinationstherapie; siehe Therapieabbrüche 5 % vs. 14 %, Dosierungsänderungen 18 % vs. 49 %.

Vorhersagbarkeit von anhaltendem virologischen Ansprechen

Das virologische Ansprechen in Woche 12, definiert als Abnahme der Viruslast um 2 Zehnerpotenzen oder nicht mehr nachweisbare HCV-RNA-Spiegel, hat sich als prognostisches Merkmal für ein anhaltendes Ansprechen erwiesen (siehe *Tabelle 10*).

Der negative Vorhersagewert für anhaltendes Ansprechen bei Patienten, die mit der PegIntron-Monotherapie behandelt wurden, lag bei 98 %.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

PegIntron ist ein gut beschriebenes, mit Polyethylenglycol modifiziertes („pegyliertes") Derivat von Interferon alfa-2b und ist überwiegend aus monopegylierten Abkömmlingen zusammengesetzt. Die Plasmahalbwertzeit von PegIntron ist im Vergleich zu nicht pegyliertem Interferon alfa-2b verlängert. PegIntron hat die Fähigkeit zu freiem

Tabelle 10 Vorhersagbarkeit von anhaltendem Ansprechen auf Basis des viralen Ansprechens in Woche 12 und Genotyp*

Behandlung	Genotyp	Virales Ansprechen in Woche 12	Anhaltendes Ansprechen	negativer Vorhersagewert
PegIntron 1,5 + Ribavirin (> 10,6 mg/kg) 48-wöchige Behandlung	1	Ja 75 % (82/110)	71 % (58/82)	—
		Nein 25 % (28/110)	0 % (0/28)	100 %
PegIntron 1,5 + Ribavirin 800–1.400 mg 24-wöchige Behandlung	2 und 3	Ja 99 % (213/215)	83 % (177/213)	—
		Nein 1 % (2/215)	50 % (1/2)	50 %

* spiegelt Patienten wider, für die 12 Wochen-Daten verfügbar waren

Interferon alfa-2b zu depegylieren. Die biologische Aktivität der pegylierten Isomere ist qualitativ ähnlich, aber schwächer als bei freiem Interferon alfa-2b.

Maximale Serumkonzentrationen treten zwischen 15 und 44 Stunden nach subkutaner Verabreichung der Dosis auf und halten bis zu 48–72 Stunden nach Verabreichung der Dosis an.

PegIntron C_{max} und AUC-Werte steigen dosisabhängig an. Das mittlere, scheinbare Verteilungsvolumen beträgt 0,99 l/kg.

Bei mehrfacher Applikation tritt eine Akkumulation an immunoreaktiven Interferonen auf. Jedoch gibt es nur einen mäßigen Anstieg an biologischer Aktivität, wie durch ein Bioassay bestimmt wurde.

Die mittlere PegIntron Eliminationshalbwertzeit ist annähernd 40 Stunden (Standardabweichung: 13,3 Stunden) mit einer scheinbaren Clearance von 22,0 ml/Std · kg. Die an der Clearance des Interferons beteiligten Mechanismen beim Menschen sind noch nicht vollständig aufgeklärt. Die renale Elimination scheint jedoch nur einen geringen Anteil (annähernd 30 %) an der scheinbaren Clearance von PegIntron zu haben.

Nierenfunktion:
Die renale Clearance scheint einen Anteil von 30 % an der Gesamtclearance von PegIntron zu haben. In einer Einzel-Dosis-Studie (1,0 Mikrogramm/kg) bei Patienten mit gestörter Nierenfunktion stiegen C_{max}, AUC und die Halbwertszeit in Abhängigkeit vom Grad der Nierenschädigung an.

Auf Grundlage dieser Daten wird keine Dosis-Modifikation basierend auf der Kreatinin-Clearance empfohlen. Aufgrund festgestellter intraindividueller Unterschiede bezüglich der Interferon-Pharmakokinetik, wird jedoch empfohlen, dass die Patienten während der Behandlung mit PegIntron eng überwacht werden (siehe Abschnitt *4.2*). Patienten mit schweren Nierenfunktionsstörungen oder einer Kreatinin-Clearance < 50 ml/min dürfen nicht mit PegIntron behandelt werden.

Leberfunktionsstörung:
Die Pharmakokinetik von PegIntron bei Patienten mit schweren Leberfunktionsstörungen ist nicht untersucht worden.

Ältere Patienten ≥ 65 Jahre:
Die Pharmakokinetik einer subkutan verabreichten Einzeldosis von PegIntron in einer Dosis von 1,0 Mikrogramm/kg wurde durch das Alter nicht beeinflusst. Die Daten zeigen, dass eine Anpassung der PegIntron-Dosis mit fortschreitendem Alter nicht notwendig ist.

Patienten unter 18 Jahren:
Spezielle pharmakokinetische Auswertungen wurden bei dieser Patientengruppe nicht durchgeführt. PegIntron ist nur indiziert für die Behandlung der chronischen Hepatitis C bei Patienten ab 18 Jahren.

Interferon neutralisierende Faktoren:
Bestimmungen auf Interferon neutralisierende Faktoren wurden an Serumproben von Patienten durchgeführt, die PegIntron in der klinischen Studie erhielten. Interferon neutralisierende Faktoren sind Antikörper, die die antivirale Aktivität von Interferon neutralisieren. Die klinische Inzidenz an neutralisierenden Faktoren bei Patienten, die PegIntron in einer Dosis von 0,5 Mikrogramm/kg erhielten, betrug 1,1 %.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

PegIntron:
Nebenwirkungen, die nicht in klinischen Studien beobachtet wurden, traten auch nicht in Toxizitätsstudien an Affen auf. Diese Studien waren aufgrund des Auftretens von Anti-Interferon-Antikörpern bei den meisten Affen auf vier Wochen begrenzt.

Reproduktionsstudien mit PegIntron wurden nicht durchgeführt. Interferon alfa-2b zeigte an Primaten abortive Wirkungen. PegIntron wird wahrscheinlich diese Wirkung ebenfalls entfalten. Auswirkungen auf die Fertilität wurden nicht untersucht. PegIntron zeigte kein genotoxisches Potential. (Siehe Abschnitt *4.6* zu den für den Menschen relevanten Daten. Es ist nicht bekannt, ob die Bestandteile dieses Arzneimittels in die Muttermilch ausgeschieden werden. Daher muss vor Beginn der Behandlung abgestillt werden.)

Die relative Nicht-Toxizität von Monomethoxy-Polyethylenglycol (mPEG), das *in vivo* aus PegIntron durch Metabolisierung freigesetzt wird, wurde in präklinischen Studien auf akute und subchronische Toxizität an Nagern und Affen, standardisierten embryofetalen Entwicklungsstudien und in *in vitro* Mutagenitäts-Tests gezeigt.

PegIntron plus Ribavirin:
Bei der kombinierten Anwendung mit Ribavirin verursachte PegIntron keine Nebenwirkungen, die nicht vorher bei jedem der arzneilich wirksamen Bestandteile allein aufgetreten sind. Die häufigste, behandlungsbedingte Veränderung war eine reversible, schwach bis mäßig ausgeprägte Anämie, deren Schweregrad größer war als der, der durch jeden der arzneilich wirksamen Bestandteile allein verursacht wurde.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sonstige Bestandteile

Pulver zur Herstellung einer Injektionslösung:

Wasserfreies Natriummonohydrogenphosphat,
Natriumdihydrogenphosphat-Dihydrat,
Saccharose,
Polysorbat 80.

Lösungsmittel zur Herstellung von Parenteralia:

Wasser für Injektionszwecke.

Entnehmbares Volumen aus dem Injektor = 0,5 ml. Um eine ausreichende Entnehmbarkeit aus dem Dosierungssystem des Injektors zu gewährleisten, ist auch eine Überfüllung enthalten.

6.2 Inkompatibilitäten

Das Arzneimittel darf nur mit dem mitgelieferten Lösungsmittel hergestellt werden und darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden (siehe auch Abschnitt *6.6*).

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre

Nach Zubereitung:
- Chemische und physikalische Stabilität während des Gebrauchs wurde für 24 Stunden bei 2 °C–8 °C gezeigt.
- Aus mikrobiologischer Sicht ist das Arzneimittel sofort zu verwenden. Wird es nicht sofort angewendet, liegen die Aufbrauchfristen und die Aufbewahrungsbedingungen vor der Verabreichung in der Verantwortung des Anwenders und sollten normalerweise nicht länger als 24 Stunden bei 2 °C–8 °C sein.

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Im Kühlschrank lagern (2 °C–8 °C).
Nicht einfrieren.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Das Pulver und das Lösungsmittel sind in einem Zwei-Kammer-Zylinder aus Typ-I-Flintglas enthalten, wobei diese durch einen Brombutylgummikolben abgetrennt sind. Die Zylinderampulle ist an der einen Seite mit einer, eine Brombutylgummimembran enthaltenden Polypropylenkappe versiegelt, an der anderen Seite mit einem Brombutylgummikolben.

PegIntron 50, 80, 100, 120 oder 150 Mikrogramm wird wie folgt angeboten:
- 1 Injektor mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 1 Injektionsnadel und 2 Reinigungstupfer;

– 4 Injektoren mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 4 Injektionsnadeln und 8 Reinigungstupfer;
– 6 Injektoren mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 6 Injektionsnadeln und 12 Reinigungstupfer;
– 12 Injektoren mit Pulver und Lösungsmittel zur Herstellung einer Injektionslösung, 12 Injektionsnadeln und 24 Reinigungstupfer.

Es werden möglicherweise nicht alle Packungsgrößen in den Verkehr gebracht.

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Der vorgefüllte PegIntron-Injektor enthält ein Pulver mit Peginterferon alfa-2b in einer Stärke von 50, 80, 100, 120 oder 150 Mikrogramm zur Einmalanwendung und ein Lösungsmittel zur Auflösung. Jeder Injektor wird mit dem in dem Zwei-Kammer-Zylinder enthaltenen Lösungsmittel (Wasser für Injektionszwecke) versetzt, um bis zu 0,5 ml der Lösung verabreichen zu können. Eine geringe Menge geht während der Herstellung von PegIntron zur Injektion verloren, wenn die Dosis abgemessen und injiziert wird. Daher enthält jeder Injektor einen Überschuss an Lösungsmittel und PegIntron-Pulver, um eine Verabreichung der auf den Packmitteln erwähnten Dosis an PegIntron-Injektionslösung in 0,5 ml zu gewährleisten. Die hergestellte Lösung hat eine Konzentration von 50, 80, 100, 120 oder 150 Mikrogramm/0,5 ml.

PegIntron wird nach Auflösung wie vorgeschrieben subkutan injiziert, wobei eine Injektionsnadel aufgesteckt und die verschriebene Dosis verabreicht wird. Die vollständigen und durch erklärende Bilder ergänzten Handhabungshinweise sind im Anhang der Gebrauchsinformation dargestellt.

Entnehmen Sie den vorgefüllten PegIntron-Injektor vor der Verabreichung aus dem Kühlschrank, so dass das Lösungsmittel Raumtemperatur (nicht mehr als 25 °C) annehmen kann.

Wie bei allen parenteralen Arzneimitteln sollte die zubereitete Lösung vor der Applikation visuell geprüft werden. Die zubereitete Lösung sollte klar und farblos sein. Bei Verfärbungen oder Vorliegen von Partikeln darf die Lösung nicht verwendet werden.
Nach der Anwendung sind der vorgefüllte PegIntron-Injektor sowie etwaige nicht verwendete Lösung zu verwerfen.

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

SP Europe
73, rue de Stalle
BE-1180 Bruxelles
Belgien

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/00/131/031 – 050

9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

06. Februar 2002

10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2004

Zentrale Anforderung an:

BPI Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 12 55
88322 Aulendorf

essex pharma

SUBUTEX®

1. BEZEICHNUNG DER ARZNEIMITTEL

SUBUTEX® 0,4 mg
SUBUTEX® 2 mg
SUBUTEX® 8 mg

Wirkstoff: Buprenorphinhydrochlorid

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

SUBUTEX® 0,4 mg:
1 Sublingualtablette enthält:
Buprenorphinhydrochlorid 0,432 mg
(entsprechend 0,4 mg Buprenorphin)

SUBUTEX® 2 mg:
1 Sublingualtablette enthält:
Buprenorphinhydrochlorid 2,16 mg
(entsprechend 2 mg Buprenorphin)

SUBUTEX® 8 mg:
1 Sublingualtablette enthält:
Buprenorphinhydrochlorid 8,64 mg
(entsprechend 8 mg Buprenorphin)

Sonstige Bestandteile siehe unter Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Sublingualtabletten

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

SUBUTEX®[1]-Sublingualtabletten sind zur Substitutionstherapie bei Opioidabhängigkeit im Rahmen medizinischer, sozialer und psychotherapeutischer Maßnahmen bestimmt.

Als partieller Opioid-Agonist/Antagonist ist Buprenorphin weniger stark wirksam als ein voller μ-Rezeptoragonist wie z. B. Methadon. Buprenorphin sollte daher insbesondere für die erste Substitutionstherapie von Opioidabhängigen mit kürzerer Dauer der Suchterkrankung und weniger verfestigten Suchterkrankungen eingesetzt werden.

SUBUTEX®-Sublingualtabletten sind zur Behandlung von Erwachsenen über 18 Jahren bestimmt, die einer Suchtbehandlung zugestimmt haben.

SUBUTEX®-Sublingualtabletten sollten unter Aufsicht eines Arztes verabreicht werden, der Erfahrung in der Behandlung Drogenabhängiger besitzt und, wann immer möglich, in Zentren erfolgen, die sich auf die Behandlung der Drogenabhängigkeit spezialisiert haben.

Im Falle einer Take-home-Verschreibung hat der Arzt dafür Sorge zu tragen, dass die aus der Mitgabe des Substitutionsmittels resultierenden Risiken einer Selbst- oder Fremdgefährdung so weit wie möglich ausgeschlossen werden und der Patient das ihm verschriebene Substitutionsmittel bestimmungsgemäß verwendet. Bei missbräuchlicher, nicht bestimmungsgemäßer Anwendung durch den Patienten ist die Take-home-Verschreibung sofort einzustellen. Eine missbräuchliche Anwendung liegt vor, wenn der Patient ihn gefährdende Stoffe wie z. B. Benzodiazepine (siehe unter Abschnitt 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung") verwendet oder Buprenorphin i.v. injiziert.

4.2 Dosierung, Art und Dauer der Anwendung

Die Dosierung von SUBUTEX® orientiert sich am Auftreten von Entzugssymptomen und muss für jeden Patienten entsprechend der jeweiligen individuellen Situation und dem subjektiven Empfinden eingestellt werden.
Generell gilt, dass nach Einstellung der Dosis die niedrigst mögliche Erhaltungsdosis anzustreben ist.

Zur Substitutionsbehandlung mit SUBUTEX® stehen drei Dosierungsstärken zur Verfügung (SUBUTEX® 0,4 mg/2 mg/8 mg):

SUBUTEX® 0,4 mg ist zur individuellen Feindosierung und Dosisanpassung insbesondere zu Behandlungsbeginn und Behandlungsende vorgesehen.

SUBUTEX® 2 mg ist für die Dosierung zu Behandlungsbeginn, sowie zur Anpassung der Erhaltungsdosis vorgesehen.

SUBUTEX® 8 mg ist für die höherdosierte Erhaltungsphase vorgesehen.

Anfangsdosierung:
Die Initialdosis beträgt 2 mg bis 4 mg Buprenorphin entsprechend 1 – 2 Sublingualtabletten SUBUTEX® 2 mg als tägliche Einzeldosis.

Opioidabhängige Patienten ohne vorherige Entzugsbehandlung:
SUBUTEX® wird frühestens 4 Stunden nach der letzten Anwendung des Opioids oder bei den ersten Entzugserscheinungen sublingual verabreicht.

Dosisanpassung und Erhaltungsdosis:
Die Dosis von SUBUTEX® ist entsprechend der klinischen Wirkung beim einzelnen Patienten zunehmend zu erhöhen und darf eine maximale tägliche Einzeldosis von 24 mg Buprenorphin entsprechend 3 Sublingualtabletten SUBUTEX® 8 mg nicht übersteigen. Eine Dosiseinstellung erfolgt auf Grundlage einer Neubewertung des klinischen und psychologischen Status des Patienten.

Alternierende Gabe:
Aufgrund der pharmakokinetischen Eigenschaften von Buprenorphin kann die klinische Wirksamkeit von SUBUTEX® abhängig von der Dosierung 48 bis 72 Stunden anhalten. Nach Erreichen einer stabilen Erhaltungsdosis kann dem Patienten alternierend die doppelte (für ein 2-Tagesintervall) oder dreifache (für ein 3-Tagesintervall) Tagesdosis an Buprenorphin unter Aufsicht verabreicht werden. Die Dosiseinstellung ist unter ärztlicher Aufsicht durchzuführen. Während der Einstellung auf die doppelte bzw. dreifache Dosis sollte der Patient 3 – 4 Stunden auf mögliche Überdosierungssymptome hin überwacht werden. Vor der Erhöhung der Buprenorphindosis muss der Beigebrauch von anderen zentral dämpfenden Stoffen (z. B. Benzodiazepinen) sicher ausgeschlossen werden.

Individuell sind optimierte Dosierungen anzuwenden. In Einzelfällen können geringere Dosierungen ausreichend sein.

In klinischen Studien wurde die Wirksamkeit und Sicherheit von Buprenorphin für die alternierende Gabe jeden 2. Tag in Dosen von 8 bis 34 mg/70 kg Körpergewicht Buprenorphinlösung sublingual bzw. bei alternierender Gabe für ein 3-Tagesintervall in Dosen von 12 bis 44 mg/70 kg Körpergewicht Buprenorphinlösung sublingual gezeigt.

Zeichen und Symptome einer übermäßigen Buprenorphin-Anwendung:
Die Interaktionen zwischen der Ausbildung und dem Weiterbestehen der Opiattoleranz und der Buprenorphin-Dosis können komplex sein. Eine Reduktion der Dosis von SUBUTEX® wird in den Fällen empfohlen, in denen Patienten Zeichen und Symptome einer übermäßigen Buprenorphin-Wirkung zeigen, die durch Beschwerden, wie „sich komisch fühlen", schlechte Konzentrationsfähigkeit, Schläfrigkeit und möglicherweise Schwindelgefühl im Stehen, gekennzeichnet ist.

Buprenorphin-Entzug:
Falls die verordnete Buprenorphin-Dosis zu niedrig ist, kann es während des 24-Stunden Dosierungsintervalls zu Entzugssymptomen kommen (Kongestion der Nase, abdominale Symptome, Diarrhoe, Muskelschmerzen, Angstgefühle).
Behandelnde Ärzte sollten sich der potentiellen Erfordernis bewusst sein, die Dosis von SUBUTEX® abzuändern, wenn Patienten über Entzugssymptome berichten.

Dosisreduktion und Beenden der Therapie:
Nach Erreichen einer zufriedenstellenden Stabilisationsphase kann die Dosis von SUBUTEX® allmählich auf eine niedrigere Erhaltungsdosis reduziert werden. Wenn es angemessen erscheint, kann die Therapie mit SUBUTEX® bei einigen Patienten beendet werden. Die zur Verfügung stehenden Dosierungsstärken bei SUBUTEX® von 0,4 mg, 2 mg und 8 mg Buprenorphin ermöglichen eine schrittweise Reduzierung der Dosis. Nach Beendigung der Buprenorphin-Therapie sind die Patienten zu überwachen, da die Möglichkeit eines Rückfalls besteht.

Art der Anwendung:
Die Anwendung von SUBUTEX® erfolgt sublingual. Der Arzt muss den Patienten darüber informieren, dass die sublinguale Anwendung die einzige wirksame und sichere Art der Anwendung darstellt. Die Tablette wird bis zur Auflösung unter der Zunge gehalten. Dies geschieht üblicherweise innerhalb von 5 bis 10 Minuten. Gegebenenfalls sollte zuvor die Mundschleimhaut angefeuchtet werden, um die Auflösung der Sublingualtablette zu erleichtern.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen Buprenorphin oder einen der sonstigen Bestandteile des Arzneimittels
- Schwere respiratorische Insuffizienz
- Schwere Leberinsuffizienz
- Akuter Alkoholismus oder Delirium tremens
- Schwere Kopfverletzungen und erhöhter Hirndruck wegen der atemdepressiven Wirkung von Opioiden und der Gefahr einer weiteren Erhöhung des cerebrospinalen Drucks

[1] Diese Bezeichnung steht für SUBUTEX® 0,4 mg, SUBUTEX® 2 mg und SUBUTEX® 8 mg.

– Behandlung mit Monoaminoxidase-Hemmern
– Stillen von Neugeborenen

Für die Behandlung von Kindern und Jugendlichen unter 18 Jahren mit SUBUTEX® liegen keine Erkenntnisse zu Wirksamkeit und Unbedenklichkeit vor.

Bei Auftreten folgender Erkrankungen während der Anwendung von SUBUTEX® ist Vorsicht geboten und die Arzneimitteldosis gegebenenfalls herabzusetzen:

– Asthma bronchiale oder respiratorische Insuffizienz (im Zusammenhang mit der Anwendung von Buprenorphin wurden Fälle von Atemdepression beschrieben);
  Wie andere Opioide auch, sollte SUBUTEX® mit Vorsicht bei Patienten mit Asthma, chronisch obstruktiver Lungenerkrankung oder Cor pulmonale und bei Personen mit erheblich eingeschränkter Atemreserve, vorbestehender Beeinträchtigung der Atemfunktion, Hypoxie oder Hyperkapnie eingesetzt werden. Selbst bei den üblichen therapeutischen Betäubungsmittel-Dosen kann bei diesen Patienten die Atemtätigkeit herabgesetzt werden, während gleichzeitig der Widerstand der Atemwege bis hin zum Eintritt einer Apnoe erhöht wird. Bei für solche atopische Phänomene prädisponierten Patienten kann eine Exazerbation des bereits bestehenden Asthmas, von Hautausschlägen und Eosinophilie auftreten.
– Niereninsuffizienz (20 % der applizierten Dosis werden renal ausgeschieden, daher kann die renale Elimination verlängert sein).
– Leberinsuffizienz (der Metabolismus von Buprenorphin in der Leber kann verändert sein).

Eine besonders sorgfältige ärztliche Überwachung ist erforderlich bei:

– Patienten mit bekannter oder vermuteter EKG-Veränderung (Verlängerung des QT-Intervalls) oder Elektrolyt-Ungleichgewicht, insbesondere Kaliummangel (Hypokaliämie).
– Klinisch signifikanter Verlangsamung der Herzfrequenz (Bradykardie).
– Behandlung mit bestimmten Arzneimitteln gegen Herzrhythmusstörungen (Antiarrhythmika der Klasse I und III).

Herzrhythmusstörungen: Klinische Studien haben Hinweise darauf erbracht, dass unter reinen μ-Opiatrezeptoragonisten sehr häufig eine Verlängerung des QT-Intervalls auftritt, und folglich ein Risiko des Auftretens von polymorpher ventrikulärer Tachykardie (Torsade de Pointes) besteht. Bei der Behandlung mit Buprenorphin, einem partiellen μ-Opiatrezeptoragonisten, trat in klinischen Studien häufig eine Verlängerung des QT-Intervalls auf, deren Kausalität nicht eindeutig geklärt werden konnte.

Bei Patienten, bei denen die potentiellen Vorteile einer Buprenorphinbehandlung das Tachykardierisiko übersteigen, sollte vor Therapieeinleitung und nach zwei Behandlungswochen ein EKG abgeleitet werden, um die Wirkung von Buprenorphin auf das QT-Intervall nachzuweisen und zu quantifizieren. Entsprechend ist auch vor und nach einer Erhöhung der Dosis die Durchführung eines EKGs angeraten.

4.4 Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

SUBUTEX®-Sublingualtabletten sind nur für die Behandlung einer Opioidabhängigkeit bestimmt.

– Der Arzt sollte insbesondere zu Beginn der Substitutionsbehandlung mit SUBUTEX® das Risiko von Missbrauch und nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch (z. B. als i.v.-Injektion) sorgfältig bedenken.

– Atemdepression:
  Es wurden unter SUBUTEX® einige Todesfälle infolge einer Atemdepression beschrieben, insbesondere bei kombinierter Anwendung mit Benzodiazepinen oder wenn Buprenorphin nicht gemäß der Fach-/Gebrauchsinformation angewendet wurde. Jede Benzodiazepinanwendung bei Opiat-/Opioidabhängigen ist kontraindiziert! Sollte dennoch im Einzelfall im Rahmen der ärztlichen Therapiefreiheit eine Benzodiazepinbehandlung für indiziert gehalten werden, muss eine individuelle Dosiseinstellung vorgenommen und der Patient sorgfältig überwacht werden. Das Risiko des Arzneimittelmissbrauchs ist in Betracht zu ziehen.

– Hepatitis, hepatische Ereignisse:
  Unter Buprenorphin wurden Lebernekrosen und Hepatitiden mit Ikterus beschrieben. Die Ursache konnte nicht eindeutig festgestellt werden. Bei Verdacht auf ein hepatisches Ereignis und ungeklärter Ursache ist eine weitergehende Untersuchung erforderlich. Besteht der Verdacht, dass SUBUTEX® die Ursache für die Lebernekrose oder den Ikterus darstellt, muss das Präparat entsprechend dem klinischen Zustand des Patienten so schnell wie möglich abgesetzt werden. Wird die Therapie fortgesetzt, ist die Leberfunktion zu überwachen.
  Schwerwiegende Fälle von akuten Leberschäden wurden auch im Zusammenhang mit nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch berichtet, insbesondere wenn Buprenorphin i.v. injiziert wurde. Sie wurden hauptsächlich bei den hohen Dosierungen beobachtet und können durch virale Infektionen, insbesondere chronische Hepatitis C, Alkoholmissbrauch, Anorexie und den gleichzeitigen Gebrauch anderer potentiell hepatotoxischer Substanzen begünstigt werden.

– Vor Beginn der Behandlung mit SUBUTEX®-Sublingualtabletten sollte sich der Arzt über das partiell agonistische Wirkungsprofil von Buprenorphin im Klaren sein. Buprenorphin bindet an μ- und κ-Rezeptoren und kann Opioid-Entzugssymptome hervorrufen, wenn es einem Suchtpatienten weniger als 4 Stunden nach der letzten Anwendung des Opioids verabreicht wird.

– Während der Behandlung mit SUBUTEX®-Sublingualtabletten dürfen keine alkoholischen Getränke oder alkoholhaltige Arzneimittel eingenommen werden.

– Die gleichzeitige Anwendung von zentral dämpfenden Arzneimitteln, anderen Opioidderivaten (Analgetika und Antitussiva), bestimmten Antidepressiva, sedativen H_1-Rezeptorantagonisten, Barbituraten, Anxiolytika, Neuroleptika, Monoaminoxidase-Hemmern, Clonidin und verwandten Substanzen erfordert ärztliche Überwachung.

– Suizidversuche mit Opiaten, vor allem in Kombination mit trizyklischen Antidepressiva, Alkohol und weiteren auf das ZNS einwirkenden Stoffen, sind Bestandteil des klinischen Zustandsbildes der Substanzabhängigkeit. Individuelle Evaluation und Behandlungsplanung, die eine stationäre Versorgung einschließen kann, sollten bei Patienten in Betracht gezogen werden, die trotz angemessener pharmakotherapeutischer Intervention unkontrollierten Drogenkonsum und persistierendes, stark gefährdetes Verhalten zeigen.

– Zum Drogen-Screening sollten in regelmäßigen Zeitabständen Urintests durchgeführt werden.

– SUBUTEX® sollte ferner mit besonderer Vorsicht und in reduzierter Dosis bei Prostatahypertrophie, Harnwegsverengung, Gallenwegserkrankungen, obstruktiven und entzündlichen Darmerkrankungen und Hypotonie gegeben werden.

Warnhinweise:

SUBUTEX® darf nur bei opiat-/opioidabhängigen Patienten durch zur Substitution ermächtigte Ärzte angewendet werden, da die in der Substitutionsbehandlung üblichen Dosen bei Patienten ohne Opiattoleranz zu schweren Intoxikationen bis hin zum tödlichen Ausgang führen können.

SUBUTEX® besitzt ein primäres Abhängigkeitspotential und kann bei längerer und wiederholter Anwendung Sucht erzeugen. Es entwickelt sich eine physische und psychische Abhängigkeit, die jedoch geringer ausgeprägt ist als bei vollen Opiatrezeptoragonisten. Bei abruptem Absetzen können Entzugserscheinungen noch nach einer Zeit von 2 Wochen auftreten.

Wegen der schmerzlindernden Wirkung von Opioiden können durch die Anwendung von SUBUTEX® Schmerzen als Symptome einer Krankheit verschleiert werden.
Weiterhin kann durch die Anwendung von SUBUTEX® wie bei anderen Opioiden auch die Diagnose oder der klinische Verlauf bei Patienten mit akuten abdominalen Krankheitszuständen verschleiert werden.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es ist Vorsicht geboten bei der Anwendung von SUBUTEX® zusammen mit:

– alkoholischen Getränken oder alkoholhaltigen Arzneimitteln:
  Alkohol verstärkt die sedative Wirkung von Buprenorphin.
– Benzodiazepinen:
  Diese Kombination kann eine zentral ausgelöste Atemdepression verstärken und zu Lebensgefahr führen.
– anderen zentral dämpfenden Arzneimitteln, anderen Opioidderivaten (Analgetika und Antitussiva), bestimmten Antidepressiva, sedativen H_1-Rezeptorantagonisten, Barbituraten, Anxiolytika außer Benzodi-

azepinen, Neuroleptika, Clonidin und verwandten Substanzen:
Diese Kombination verstärkt die dämpfende Wirkung auf das zentrale Nervensystem.
– Monoaminoxidase-Hemmern (MAO-Hemmern):
Ausgehend von der Erfahrung mit Morphin ist eine Wirkungssteigerung von Opioiden möglich (siehe unter Abschnitt 4.3 „Gegenanzeigen").
– CYP3A4-Inhibitoren und -Induktoren:
In einer Studie zur Wechselwirkung von Buprenorphin mit Ketoconazol wurden erhöhte Konzentrationen an Buprenorphin und Norbuprenorphin gemessen. Patienten, die mit CYP3A4-Inhibitoren (z. B. Ketoconazol, Gestoden, den HIV-Protease-Inhibitoren Ritonavir, Indinavir und Saquinavir) behandelt werden, sollten deshalb genau überwacht werden und gegebenenfalls eine geringere Dosierung SUBUTEX® erhalten.
Die Wechselwirkung von Buprenorphin mit CYP3A4-Induktoren wurde nicht untersucht. Daher wird empfohlen, dass Patienten, die CYP3A4-Induktoren (z. B. Phenobarbital, Carbamazepin, Phenytoin, Rifampicin) erhalten, bei der Anwendung von SUBUTEX® genau überwacht werden.

Bisher wurde keine erkennbare Wechselwirkung mit Kokain beschrieben, der Substanz, die von Konsumenten verschiedener Drogen am häufigsten zusammen mit Opioiden angewendet wird.

4.6 Anwendung während Schwangerschaft und Stillzeit

Schwangerschaft
Es liegen keine hinreichenden Daten für eine Verwendung von Buprenorphin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe unter Abschnitt 5.3). Das potentielle Risiko für den Menschen ist unbekannt.
Eine längerfristige Anwendung während der Schwangerschaft kann zur Gewöhnung und Abhängigkeit auch beim Kind sowie nach der Geburt zu Entzugserscheinungen beim Neugeborenen führen.
Gegen Ende der Schwangerschaft können hohe Dosen auch nach kurzer Anwendungsdauer eine Atemdepression beim Neugeborenen hervorrufen. Diese Effekte wurden im Rahmen von Untersuchungen zur Substitutionstherapie bei Schwangeren beobachtet.
Buprenorphin zur Substitution darf während der Schwangerschaft nur angewendet werden, wenn es nach sorgfältiger Nutzen/Risiko-Analyse unbedingt erforderlich erscheint. Dabei muss eine engmaschige Überwachung der Schwangeren und des Fetus durch den Arzt erfolgen.

Stillzeit
Untersuchungen an Ratten haben gezeigt, dass Buprenorphin die Laktation hemmen kann. Buprenorphin geht bei Ratten in die Muttermilch über. Untersuchungen am Menschen liegen nicht vor. Daher ist die Anwendung von SUBUTEX® während der Stillzeit zu vermeiden.

Tabelle	**Nebenwirkungen, die in klinischen Studien und Anwendungsbeobachtungsstudien beobachtet wurden**	
Körpersystem	**Sehr selten: ≤0,01 %, einschl. Einzelfälle; Selten: >0,01 % – ≤0,1 %; Gelegentlich: >0,1 % – ≤1 %; Häufig: >1 % – ≤10 %; Sehr häufig: >10 %**	
Psyche	Gelegentlich: Häufig:	Halluzinationen Angstgefühl, Nervosität, Somnolenz
Augen	Häufig:	Tränenfluss
Herz-Kreislauf-System	Gelegentlich: Häufig:	Ohnmacht, Blutdruckabfall Verlängerung des QT-Intervalls im EKG
Atemtrakt	Sehr selten: Gelegentlich: Häufig:	Bronchospasmus Atemdepression Nasenfluss
Gastrointestinal-Trakt	Häufig:	Obstipation, Diarrhoe, Übelkeit, Erbrechen
Leber	Gelegentlich:	Lebernekrose
Körpersystem als Ganzes	Sehr selten: Häufig: Sehr häufig:	anaphylaktischer Schock, angioneurotisches Ödem (Quincke-Ödem) Bauchschmerzen, Rückenschmerzen, Frösteln, Schwitzen Asthenie, Entzugssyndrom, Schlaflosigkeit

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und das Bedienen von Maschinen

SUBUTEX® kann zu Benommenheit führen, insbesondere wenn es zusammen mit Alkohol oder zentral wirksamen Sedativa angewendet wird. Beim Führen von Fahrzeugen, Bedienen von Maschinen und Arbeiten ohne sicheren Halt ist daher Vorsicht geboten. Da die Anwendung von SUBUTEX®-Sublingualtabletten Müdigkeit, Benommenheit, Schwindel und Entzugssymptome hervorrufen kann, sollten die Patienten kein Fahrzeug führen oder Maschinen bedienen, solange sie sich nicht auf eine Dosis stabilisiert haben. Nach Erreichen einer stabilen Dosis kann der Arzt darüber befinden, ob der Patient ein Fahrzeug führen oder eine Maschine bedienen kann.

4.8 Nebenwirkungen

Die bei SUBUTEX® auftretenden Nebenwirkungen wurden in klinischen Untersuchungen und Anwendungsbeobachtungsstudien beobachtet (siehe Tabelle).

In Fällen von nicht bestimmungsgemäßem Gebrauch von SUBUTEX® mittels i.v.-Injektion wurde vom Auftreten lokaler, manchmal septischer Reaktionen und möglicherweise schwerwiegender, akuter Hepatitis berichtet (siehe unter Abschnitt 4.4 „Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung").

Untersuchungen an Tieren und klinische Erfahrung haben Hinweise darauf ergeben, dass unter Buprenorphin im Vergleich zu reinen Opiatagonisten eine körperliche Abhängigkeit weniger stark ausgeprägt ist.
Das Ausmaß der psychischen Abhängigkeit ist nicht abschließend abschätzbar, es wird jedoch ebenfalls als geringer im Vergleich zu reinen Opiatagonisten eingeschätzt, da ein geringerer Grad „Reinforcement" nach Buprenorphin gesehen wird.

Laborwerte: Sportler müssen sich der Tatsache bewusst werden, dass es durch die Anwendung von SUBUTEX® zu positiven „Dopingtests" kommen kann.

Bei Patienten mit ausgeprägter Arzneimittel-/Drogenabhängigkeit kann die initiale Anwendung von Buprenorphin zu Entzugserscheinungen führen, die den unter Naloxon beschriebenen Entzugserscheinungen entsprechen.

4.9 Überdosierung

Besonders bei nichttoleranten Personen (v. a. Kindern) können bereits bedrohliche Vergiftungen (Intoxikationen) durch niedrigere als in der Substitutionstherapie übliche Dosen hervorgerufen werden.
Zeichen und Symptome einer übermäßigen Buprenorphin-Wirkung sind durch Beschwerden wie „sich komisch fühlen", schlechte Konzentrationsfähigkeit, Schläfrigkeit und möglicherweise Schwindelgefühl im Stehen gekennzeichnet. Weitere Symptome einer Überdosierung sind Atemdepression (Verringerung der Atemfrequenz und/oder des Atemzugvolumens, Cheyne-Stokes-Atmung, Zyanose), extreme Schläfrigkeit, Bewusstseinsstörungen bis hin zum Koma, Miosis, Erschlaffung der Skelettmuskulatur, feuchtkalte Haut, Bradykardie und Hypotension. Massive Vergiftungen können Atemstillstand, Kreislaufversagen, Herzstillstand und den Tod hervorrufen.

Behandlung:
Im Falle einer Überdosierung ist der kardiale und respiratorische Zustand des Patienten engmaschig zu überwachen und es sind entsprechende unterstützende Maßnahmen einzuleiten: Nach einer standardmäßigen Intensivversorgung sind die Symptome der Atemdepression zu behandeln. Offene Atemwege und unterstützende oder kontrollierte Beatmung müssen sichergestellt werden. Bei Erbrechen ist darauf zu achten, dass es zu keiner Aspiration des Erbrochenen kommt.

Der Patient sollte in eine Einrichtung verbracht werden, die mit einer kompletten Apparatur zur Wiederbelebung ausgerüstet ist. Die Anwendung eines Opioid-Antagonisten (z. B. Naloxon) wird empfohlen. Dabei ist zu beachten, dass Opioid-Antagonisten wie Naloxon bei Buprenorphinintoxikationen weniger wirksam sind als bei Vergiftungen mit reinen Opioid-Agonisten (z. B. Methadon) und daher höher als üblich dosiert werden müssen. Zusätzlich ist bei der Behebung der Überdosierungssymptome die lange Wirkdauer von SUBUTEX® zu berücksichtigen.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Mittel zur Behandlung der Opiatabhängigkeit,
ATC-Code N07 BC01

Buprenorphin ist ein partieller Opioid-Agonist/Antagonist, der an die μ- und κ-Rezeptoren des ZNS bindet. Seine Wirksamkeit bei der Opioid-Erhaltungstherapie beruht auf seiner langsam reversiblen Bindung an die μ-Rezeptoren, die über einen längeren Zeitraum das Bedürfnis des abhängigen Patienten nach Drogen weitgehend reduziert.

Buprenorphin weist ein relativ breites therapeutisches Fenster auf, das auf seine Wirksamkeit als primärer Agonist/Antagonist zurückgeführt wird.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Resorption
Bei oraler Anwendung unterliegt Buprenorphin einem First-Pass-Metabolismus, wobei es zu einer N-Dealkylierung und Glukuronidierung kommt. Die orale Applikation ist für dieses Medikament daher ungeeignet.

Die Plasmaspitzenkonzentration wird 90 Minuten nach der sublingualen Applikation erreicht. Das Verhältnis von Dosis zu maximaler Plasmakonzentration ist im Dosisbereich zwischen 2 mg und 24 mg Buprenorphin (Sublingualtabletten) dosisabhängig, aber nicht dosisproportional.

Das Verhältnis von Dosis zum Ausmaß der Bioverfügbarkeit (AUC) ist im Dosisbereich zwischen 2 mg und 16 mg Buprenorphin (Sublingualtabletten) dosisproportional, im Dosisbereich zwischen 16 und 24 mg dosisabhängig, aber nicht dosisproportional.

Die relative Bioverfügbarkeit von Buprenorphin-Sublingualtabletten im Vergleich zu Buprenorphin-Lösung beträgt nach einer an 24 Probanden durchgeführten Bioverfügbarkeitsstudie etwa 70 %.

Verteilung
Auf die Resorption von Buprenorphin folgt eine rasche Verteilungsphase. Die Halbwertzeit beträgt 2 bis 5 Stunden.

Metabolismus und Eliminierung
Buprenorphin wird durch 14-N-Dealkylierung und Glukuronidierung des Stammmoleküls und des dealkylierten Metaboliten metabolisiert. N-Dealkylbuprenorphin ist ein μ-Agonist mit schwacher intrinsischer Aktivität.

Die Eliminierung von Buprenorphin verläuft mit einer langen terminalen Eliminationsphase von 20 bis 25 Stunden bi- oder tri-exponentiell. Dies ist zum einen auf die Rückresorption von Buprenorphin nach der Hydrolyse des konjugierten Derivats im Darm und zum anderen auf den ausgeprägten lipophilen Charakter des Moleküls zurückzuführen.

Buprenorphin wird nach biliärer Exkretion der glukuronidierten Metaboliten hauptsächlich (zu 80 %) über die Faeces ausgeschieden. Der Rest wird über den Urin ausgeschieden.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

An Ratten wurden keine unerwünschten Wirkungen auf die Fertilität oder auf die allgemeine Reproduktionsfähigkeit festgestellt. Untersuchungen an Ratten und Kaninchen haben Hinweis auf Fetotoxizität und Postimplantationsverluste ergeben.

Studien an Ratten haben ein vermindertes intrauterines Wachstum, Entwicklungsverzögerungen einiger neurologischer Funktionen und eine hohe peri- und postnatale Sterblichkeit der Neugeborenen nach Behandlung der Muttertiere während der Trächtigkeit bzw. der Laktation ergeben. Es liegen Hinweise darauf vor, dass Geburtsschwierigkeiten und eine reduzierte Milchproduktion zu diesen Effekten beigetragen haben. Anzeichen für Embryotoxizität einschließlich Teratogenität gab es weder bei Ratten noch bei Kaninchen.
In-vitro- und In-vivo-Untersuchungen zum mutagenen Potential von Buprenorphin zeigten keine klinisch relevanten Effekte.

Langzeituntersuchungen an Ratte und Maus ergaben keine für den Menschen relevanten Hinweise auf ein kanzerogenes Potential.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Sonstige Bestandteile

Lactose-Monohydrat, Mannitol, Maisstärke, Povidon K 30, Citronensäure, Natriumcitrat 2 H_2O, Magnesiumstearat.

6.2 Inkompatibilitäten

Keine bekannt

6.3 Dauer der Haltbarkeit

SUBUTEX® 0,4 mg	1 Jahr
SUBUTEX® 2 mg	1 Jahr
SUBUTEX® 8 mg	1 Jahr

6.4 Besondere Lagerungshinweise

Keine

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Blisterpackungen aus opakem Thermoform (250 μm PVC/PVDC 40 g/m²), kindersicher versiegelt mit Aluminiumfolie (25 μm).

Packungen zu 7 Sublingualtabletten
Packungen zu 28 Sublingualtabletten

Klinikpackungen zu
70 (10 × 7) Sublingualtabletten

Klinikpackungen zu
280 (10 × 28) Sublingualtabletten

6.6 Hinweise für die Handhabung und Entsorgung

Keine

7. PHARMAZEUTISCHER UNTERNEHMER

essex pharma GmbH
Thomas-Dehler-Str. 27
D-81737 München
Tel.: 089/62731-0
Fax: 089/62731-499
www.essex.de

8. ZULASSUNGSNUMMERN

SUBUTEX® 0,4 mg:
Zul.-Nr.: 42769.00.00

SUBUTEX® 2 mg:
Zul.-Nr.: 42769.01.00

SUBUTEX® 8 mg:
Zul.-Nr.: 42769.02.00

9. DATUM DER ZULASSUNG/ VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

06. 01. 2000/03. 04. 2003

10. STAND DER INFORMATION

April 2005

11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/ APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig entsprechend der Betäubungsmittelverschreibungsverordnung.

Diese Arzneimittel enthalten einen Stoff, dessen Wirkung bei der Behandlung von Opiat- (bzw. Narkotika-) Abhängigkeit in der medizinischen Wissenschaft nicht allgemein bekannt ist.

Zentrale Anforderung an:

BPI Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 12 55
88322 Aulendorf

Index

A
Abschlussbogen 44
Allgemener Gesundheitszustand 35
Anmelden 15
Aufgabenliste 63
Auschlusskriterien 39
AUSWERTUNGEN 18

B
Begleitmedikation 37
Behandlungsablauf 3
Behandlungswoche .....
48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 72
Beipackzettel 39
Benutzerverwaltung 12, 13
Bildschirmauflöung 7
BMI 27
Body Mass Index 27
Buprenorphin 1

C
CD10-Baumdarstellung auswählen 30, 48
Chronische Hepatitis C-Infektion 1

D
Datei SETUP.EXE 7
Datenübertragung 13
Demographie 27
Depressivitäts-Subskala 30, 48
DGS 1
Diagnose Hepatitis C 29
Drucken 20, 30, 32, 33, 35

E
Ein-/Ausschlusskriterien 39
EINSTELLUNGEN 18
Ersteinrichtung 7
EuropASI 33
European Addiction Severity Index 33

F
Fachinformation 21
Fällige Aufgabe..... 63
Fibrosegrad 37
Follow Up 60, 61
Fragebogen SF36 bearbeiten 49

G
Gamma-GT 58
GDT 13
GDT-Datentransfer 13
GDT-Schnittstelle 7
GDT-Schnittstelle einrichten 25
GDT-Verwaltung 13, 18
Genotyp 3, 49, 58, 59
Geräte Daten Träger 13

H
HADS 30, 48
HADS-Auswertung 30, 48
HADS-Hinweis 13
HADS-HINWEIS ANZEIGEN 30, 48
HAV 28
HBc 28
HBs 28
HCV 58
HCV Status 29
HCV-RNA 29
HCV-RNA Analyse 29
HCV-RNA Level 29
HCV-RNA-Level 40
HCV-Therapie 1
Hepatitis C-Patienten 16
Hepatitis C-Therapie 1
Hepatitis-C-Patienten erfassen 25
Histologie 37
Hospital Anxiety and Depression Scale . 30, 48

I
ICD10-Codes 30, 48
ICD-Baumdarstellung 36
ICD-Code 36
Impfempfehlung 28
Impfplan 28
Impfstatus 28
Indikation 40
Indikation Ja/Nein 40
Individualisierte Therapiefortführung 60
Installation 7

K
Kennwort 7, 12, 15
Koinfektion 29
Komplikationen 47

L
Laborwerte 58

M
Medikament 37
Medikament erfassen 37
Medikation 37, 58
MeDoSys 7
MeDoSys-Patienten 16, 25
Menü EINSTELLUNGEN 7
Methadon 1

N
Nachbeobachtung 3

O
OTI-Gesundheitsskala zur Feststellung 35

P
Patient 18
Patient neu 25
Patienten auswählen 16
Patientendaten 13
Patientendaten importieren 13
Patientenstammblatt 25
Patienten-Stammdaten 13, 16
PDF-Format 18
Peginterferon alfa 2b 1
PegIntron 1
PegIntron® 1, 58
Praxis-Stammdaten 13, 18
Programmeinstellungen 13
Psychiatrischer Status 58

Q
Qualitätssicherung 1
Quality of Life 49, 58

R
Rebetol 1
Rebetol® 1, 56, 58
Ribavirin 1
RNA quantitativ 58

S
Schnittstelle 13
Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse 47, 62
Selbsteinschätzung 33
SF36 49
Short-Form Health Survey 49
Somatische Komorbität 36
Somatischer Status 35
Sonographie 38
Stammdaten 7, 13
Stammdaten manuell erfassen 7
Status 34, 49
Subsititutionsmittel 34
Substanzgebrauch 33
Substitutionspatienten 1
Substitutions-Patienten 16
Suchtmedizinischer Status 33, 34
Suchtmittelabhängigkeit 33
SUPPORT 1, 18
Systemvoraussetzungen 7

T
Therapie 42, 49
Therapie verlängern 54, 57, 60
Therapieabbruch dokumentieren 59
Therapiebeginn 42
Therapieende 3, 59
Therapiemonitoring 42
TO DO 18, 63

U
Unerwünschte Ereignisse 47, 62

V
VORDRUCKE 18, 49